

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Medicina

**IMPACTO DO TRATAMENTO COM CARBAPENEMES NA
EMERGÊNCIA DE ESPÉCIES DE *ENTEROBACTERIACEAE* E
PSEUDOMONAS RESISTENTES: UMA REVISÃO
BIBLIOGRÁFICA**

José Pedro Farinha Damasceno e Costa

Orientadora: Professora Dr.^a Maria Ernestina Matos Dias Reis

Porto, 2017

Impacto do Tratamento com Carbapenemes na Emergência de Espécies de *Enterobacteriaceae* e *Pseudomonas* Resistentes: Uma Revisão Bibliográfica

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina apresentada ao Instituto de Ciências
Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto
Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº 228, 4050-313 Porto, Portugal

José Pedro Farinha Damasceno e Costa
Aluno do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Orientadora:

Professora Dr.^a Maria Ernestina Matos Dias Reis
Assistente Hospitalar Graduada / Professora Auxiliar Convidada
Serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar do Porto
Comissão de Controlo de Infecção e Resistência aos
Antimicrobianos do Centro Hospitalar do Porto
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

AGRADECIMENTOS

À Prof. Dr.^a Ernestina Reis, pela orientação deste trabalho, pela disponibilidade e dedicação na solução de problemas e pelo conhecimento transmitido.

À minha família, namorada e amigos, pelo apoio e palavras de incentivo ao longo de todo o percurso.

ÍNDICE

Índice de Tabelas	6
Índice de Figuras	6
Lista de Acrónimos	7
Resumo	8
Palavras-chave	8
<i>Abstract</i>	9
<i>Keywords</i>	9
1. Introdução.....	10
1.1. Grupos de carbapenemes	10
1.2. Mecanismos de resistência	10
1.3. Epidemiologia.....	13
1.4. Fatores de risco.....	18
2. Métodos de diagnóstico	21
2.1. <i>Gold Standard</i>	21
2.2. Métodos de diagnóstico precoce	21
3. Impacto clínico e económico	23
3.1. Na mortalidade hospitalar.....	23
3.2. No tempo de internamento e alta hospitalar	24
3.3. Nos custos	24
3.4. Questões éticas.....	25
4. Opções terapêuticas	26
4.1. Resgate de antigos antibióticos.....	26
4.2. Novos antibióticos	27
5. Medidas de prevenção.....	29
5.1. Medidas específicas dos profissionais de saúde	30
5.2. Medidas específicas do doente	30
5.3. Medidas específicas do meio	31
5.4. Uso racional de antibióticos.....	32
6. Conclusão.....	35
7. Bibliografia.....	36

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Principais mecanismos de resistência a carbapenemes.....	12
Tabela 2 - Fatores de risco para resistência a carbapenemes.....	19
Tabela 3 - Medidas de prevenção e controlo de infeção.....	29

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Gráfico da evolução da taxa de resistência a carbapenemes de <i>K. pneumoniae</i> em Portugal, entre 2011 e 2015.....	14
Figura 2 - Gráfico da evolução da taxa de resistência a carbapenemes de <i>E. coli</i> em Portugal, entre 2011 e 2015.....	15
Figura 3 - Gráfico da evolução da taxa de resistência a carbapenemes de <i>P. aeruginosa</i> em Portugal, entre 2011 e 2015.....	15
Figura 4 - Distribuição do uso de β -lactâmicos (excluindo a penicilina) no setor hospitalar em Portugal, em 2015.....	16
Figura 5 – Taxa de consumo de carbapenemes no setor hospitalar na Europa, no ano de 2011.....	17
Figura 6 - Taxa de consumo de carbapenemes no setor hospitalar na Europa, no ano de 2015.....	17

LISTA DE ACRÓNIMOS

CIM - Concentração inibitória mínima

CTX - Cefotaxima

DDS - Descontaminação digestiva seletiva

DGS - Direção-Geral da Saúde

DOS - Descontaminação orofaríngea seletiva

EARS-Net - *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*

ESAC-Net - *European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network*

ECDC - *European Centre for Disease Prevention and Control*

EPC - *Enterobacteriaceae* produtoras de carbapenemases

ERC - *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenemes

ESBL - *Extended-spectrum β -lactamase*

EuSCAPE - *European Survey on Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae*

GES - *Guyana extended-spectrum β -lactamase*

GIM - *German imipenemase*

IACS - Infecções associadas aos cuidados de saúde

IMI - *Imipenem-hydrolysing carbapenemase*

IMP - *Imipenemase*

KPC - *Klebsiella pneumoniae carbapenemase*

MBL - *Metallo- β -lactamase*

NDM - *New Delhi Metallo- β -lactamase-1*

NMC - *Not metalloenzyme carbapenemase*

OXA - Oxacilinase

PARC - *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenemes

PAV - Pneumonia associada ao ventilador

PCR - *Polymerase Chain Reaction*

PPCIRA - Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos

RR - Risco relativo

SABA – Solução antisséptica de base alcoólica

SIM - *Seoul imipenemase*

SME – *Serratia marcescens extended-spectrum β -lactamase*

SPM - São Paulo *metallo- β -lactamase*

UCC – Unidade de cuidados continuados

UCI – Unidade de cuidados intensivos

VIM - *Verona Integron-encoded Metallo- β -lactamase*

RESUMO

As resistências aos antimicrobianos têm adquirido uma magnitude assustadora nos últimos anos, assegurando cada vez mais o seu lugar como problema *major* de saúde pública. Um dos exemplos mais problemáticos é o da resistência aos carbapenemes, para a qual contribuem, em primeiro plano, a família das *Enterobacteriaceae* e a espécie *Pseudomonas aeruginosa*.

O objetivo desta revisão é reunir o conhecimento atual sobre o tema da resistência a carbapenemes, realçando a realidade portuguesa, com base em artigos existentes na literatura, sobretudo publicações mais recentes (dos últimos cinco anos) mas não excluindo, ocasionalmente, publicações mais antigas de interesse. A pesquisa foi realizada na base de dados da PubMed e nas plataformas do *European Centre for Disease Prevention and Control* e do Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos da Direção-Geral da Saúde. Dos artigos encontrados, foi dada prioridade aos ensaios clínicos randomizados, estudos multicêntricos e meta-análises e foram excluídos os comentários, os estudos realizados em animais e os de língua não inglesa.

A conversão deste problema em pandemia encontra-se relacionada, sobretudo, com a má utilização dos antibióticos, ou a sua utilização exagerada, que contribuem para acelerar o processo natural de aquisição de resistências. Consequentemente, a escassez de opções terapêuticas levou à diminuição da eficiência do tratamento de infeções, com maiores taxas de morbilidade e mortalidade e aumento dos custos associados. Além disso, obrigou à “ressuscitação” de antibióticos antigos e à produção de novos antibióticos, mas a um ritmo muito inferior ao que seria ideal.

Assim, é urgente a mudança de comportamentos e o reforço das estratégias de prevenção e controlo de infeção para reverter a tendência atual e impedir que a resistência a antimicrobianos assuma proporções ainda mais avassaladoras.

PALAVRAS-CHAVE

Enterobacteriaceae; *Pseudomonas*; carbapenemes; carbapenemase; resistência; epidemiologia; tratamento; impacto

ABSTRACT

Antimicrobial resistance has taken an alarming magnitude in recent years, assuring its place as a major public health issue. One of the most problematic examples is carbapenem resistance, to which the *Enterobacteriaceae* family and *Pseudomonas aeruginosa* species are important contributors.

The aim of this review is to gather current knowledge on the topic of carbapenem resistance, highlighting the Portuguese reality, based on articles in the literature, especially recent publications (of the last five years), albeit without excluding, occasionally, older publications of interest. The research was conducted in PubMed database, the European Centre for Disease Prevention and Control platform and the Program for Infection Prevention and Control and Antimicrobial Resistance platform of Direção-Geral da Saúde. Priority was given to randomized controlled trials, multicentre trials and meta-analyses, while comments, animal studies and non-English articles were excluded.

The conversion of this problem into a pandemic is mainly related to the misuse of antibiotics, or their overuse, which accelerates the natural process of acquiring resistance. Consequently, the scarcity of therapeutic options has decreased the efficiency of treatment, with higher morbidity and mortality rates and higher associated costs. Furthermore, it has forced the resuscitation of older antibiotics and the production of new ones, although at a slower rate than would be ideal.

Therefore, it is urgent to modify behaviours and to reinforce infection prevention and control strategies, in order to reverse the current trend and hinder the advance of carbapenem resistance.

KEYWORDS

Enterobacteriaceae; *Pseudomonas*; carbapenemes; carbapenemase; resistance; epidemiology; treatment; impact

1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, tem havido uma evolução assustadora das taxas de resistência dos microrganismos em diferentes ramos da terapêutica antimicrobiana. Um dos exemplos mais problemáticos é o da resistência aos carbapenemes, que eram, até há bem pouco tempo, antibióticos cuja utilização transmitia um grau de certeza significativo quanto ao tratamento adequado dos focos e tipos de infecção para os quais estavam recomendados. Atualmente, esta certeza já não existe e a possibilidade de resistência aos carbapenemes leva à procura de outras opções terapêuticas, incluindo o resgate de antigos antimicrobianos, praticamente abandonados da prática clínica, e a investigação de novos antimicrobianos, com um espectro de ação cada vez mais amplo.

De entre os principais responsáveis pela veiculação da resistência a carbapenemes, contam-se estirpes de *Pseudomonas aeruginosa* e a família *Enterobacteriaceae*, nomeadamente a espécie *Klebsiella pneumoniae*⁽¹⁾. Como tal, e uma vez que a 'European Antimicrobial Resistance Surveillance Network' (EARS-Net), um sistema europeu de vigilância epidemiológica da resistência a antimicrobianos pertencente ao *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), se foca sobretudo nestes microrganismos, esta revisão debruçar-se-á também sobre eles.

1.1. Grupos de carbapenemes

Os carbapenemes são o grupo mais potente de antibióticos da classe dos β -lactâmicos, atuando através da inibição da síntese da parede celular⁽²⁾. Podem ser divididos em dois grupos, cuja diferença reside sobretudo na atividade contra bacilos Gram negativo não fermentadores, como, por exemplo, *Pseudomonas aeruginosa*. Os carbapenemes do grupo 1 (apenas constituído pelo ertapenem) têm pouca atividade contra estes microrganismos, enquanto os carbapenemes do grupo 2 (constituído pelo imipenem, o meropenem e o doripenem) possuem atividade antipseudomónica^(3,4). Atualmente, existe e continua em investigação um terceiro grupo de carbapenemes, com atividade contra *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente⁽⁴⁾, que não será considerado nesta revisão.

1.2. Mecanismos de resistência

Os mecanismos de resistência aos carbapenemes poderão ser divididos grosseiramente em dois grandes grupos: os que estão dependentes de carbapenemases, enzimas que hidrolisam os carbapenemes e outros antibióticos β -

-lactâmicos (isto é, β -lactamases), e os que não dependem de carbapenemases. Dentro do segundo grupo, encontram-se outros tipos de β -lactamases (que, geralmente, não são suficientes *per se* para uma resistência significativa aos carbapenemes) e mecanismos não enzimáticos, como a perda de porinas da membrana externa e o aumento da expressão de bombas de efluxo^(1,2,5,6) [tabela 1].

Atualmente, as β -lactamases são agrupadas em quatro classes (A a D), distribuindo-se as carbapenemases pelas classes A, B e D. Pela sua frequência, podemos realçar a KPC (*Klebsiella pneumoniae carbapenemase*) na classe A, a NDM-1 (*New Delhi Metallo- β -lactamase-1*), a VIM (*Verona Integrin-encoded Metallo- β -lactamase*) e a IMP (*Imipenemase*) na classe B, família das metalo- β -lactamases (MBL), e a OXA-48 (oxacilinase-48) na classe D, família das oxacilinases^(1,2,7). No entanto, existem muitos outros tipos de carbapenemases [tabela 1], que, por motivos práticos, não serão considerados individualmente nesta revisão.

Na extensa família *Enterobacteriaceae*, o exemplo paradigmático de resistência a carbapenemes pertence à *K. pneumoniae*, cujas infeções estão maioritariamente associadas aos cuidados de saúde⁽¹⁾. Um estudo multicêntrico belga confirma o conhecimento já existente de que o principal mecanismo de resistência a carbapenemes neste microrganismo é a produção de carbapenemases, encontrada em 65% dos isolados^(2,5). Os genes que codificam as carbapenemases desta família têm frequentemente localização plasmídica, isto é, nos elementos genéticos móveis das bactérias, pelo que a transmissão e disseminação dos determinantes de resistência entre indivíduos de uma estirpe e entre estirpes é muito eficaz^(1,8). De facto, verificou-se uma disseminação, por todo o globo, de estirpes de *K. pneumoniae* produtoras de KPC, mas também, cada vez mais, de MBL (como a NDM-1) e de OXA-48⁽¹⁾.

Outro mecanismo de resistência a carbapenemes consiste na produção de uma β -lactamase de largo espectro (ESBL), como a CTX-M15, ou da cefalosporinase *AmpC*, em conjunto com a perda de porinas da membrana externa e/ou a sobre-expressão de bombas de efluxo⁽⁹⁾ [tabela 1]. Tomando um exemplo prático, um surto de *K. pneumoniae* produtora de *AmpC* plasmídica, teoricamente não resistente a carbapenemes, registou uma elevada prevalência de resistência a esses agentes, precisamente porque a pressão seletiva dos antibióticos levou à perda adaptativa de porinas⁽¹⁰⁾. Do mesmo modo, embora a resistência a carbapenemes conferida pelas oxacilinases (carbapenemases de baixo poder hidrolítico) não seja, geralmente, muito significativa quando produzidas isoladamente, poderá igualmente ganhar maior relevância clínica quando associada a outros mecanismos de resistência^(1,2).

Tabela 1 – Principais mecanismos de resistência a carbapenemes ^(1,2,6,9,11–16)				
Dependentes de carbapenemases			Não dependentes de carbapenemases**	
Classe*	Centro ativo	Exemplos	Mecanismos	Exemplos
A	Resíduo de serina	KPC-1 a KPC-4, SME-1 a SME-3, GES-2, GES-4, GES-5, GES-6, GES-11, GES-14 IMI-1, IMI-2, NMC-A	β -lactamases (excetuando carbapenemases)	CTX-M15 (ESBL), <i>AmpC</i> (cefalosporinase)
B	Zinco	NDM-1, VIM-1 a VIM-14, IMP-1 a IMP-23, SPM-1, GIM-1, SIM-1	Perda de porinas da membrana externa	<i>OprD</i>
D	Resíduo de serina	OXA-23, OXA-48, OXA-58, OXA-198	Sobre-expressão de bombas de efluxo	<i>MexAB-OprM</i> <i>MexXY-OprM</i>
<p>*A classe C dos antibióticos β-lactâmicos não inclui enzimas com capacidade de hidrolisar carbapenemes</p> <p>**Geralmente, estes mecanismos fornecem resistência a carbapenemes apenas quando associados entre si</p>				

A resistência a carbapenemes já foi descrita em praticamente todos os membros da referida família⁽²⁾, pelo que não seria exequível considerá-los todos nesta revisão. No entanto, poder-se-á ainda referir a *Escherichia coli*, por se tratar do bacilo Gram negativo mais vezes isolado nas hemoculturas e cujos mecanismos de resistência são semelhantes aos da *K. pneumoniae*, com a produção de carbapenemases em primeiro plano^(1,2). Na Europa, contudo, a resistência a carbapenemes ainda é relativamente rara nesta espécie, embora a prevalência de ESBL e o potencial de aquisição de mecanismos de resistência possam vir a torná-la um problema⁽¹⁾.

Por outro lado, *Pseudomonas aeruginosa* é uma importante causa de infeção em doentes hospitalizados e imunodeprimidos⁽¹⁾. Os mecanismos de resistência aos carbapenemes são em tudo semelhantes aos já referidos, mas com epidemiologia distinta. De facto, a produção de carbapenemases (sobretudo de classe B, neste caso) é menos frequente, sendo os principais mecanismos de resistência a perda de porinas

da membrana externa e a expressão aumentada de bombas de efluxo, combinadas com a produção de uma β -lactamase *AmpC* cromossômica ou ESBL^(1,6,12,15–18).

Apesar de ser uma situação incomum, são descritos vários casos de *P. aeruginosa* possuidora de carbapenemases. Por exemplo, num surto numa unidade de transplante de medula óssea do Brasil foi isolada uma estirpe produtora de duas MBL (SPM-1 e VIM-2) e uma carbapenemase de classe A (KPC-2)⁽¹¹⁾. Fica, assim, bem evidente que este microrganismo apresenta, em resposta à pressão seletiva, uma capacidade de adquirir resistências talvez ainda maior do que as *Enterobacteriaceae*, com grande predisposição para a acumulação de mecanismos de resistência^(6,19). Alguns autores, como Hagihara *et al* (2013), consideram que, perante um inventário rico de mecanismos de resistência, a presença de uma carbapenemase poderá ter uma contribuição menos significativa⁽²⁰⁾ e ainda menor num contexto de carbapenemases múltiplas. Portanto, a principal preocupação relativamente à presença de carbapenemases em *P. aeruginosa* será, na maioria dos casos, o facto de funcionar como um reservatório das mesmas⁽¹¹⁾, que poderão ser transmitidas entre indivíduos e entre espécies, e não propriamente o número de carbapenemases numa determinada estirpe, muitas delas com atividade enzimática sobreponível e, por isso, supérflua.

Embora regiões com altas taxas de resistência a carbapenemes entre *P. aeruginosa* tendam a mostrar também taxas de resistência elevadas entre *Enterobacteriaceae* (e vice-versa), os mecanismo de resistência aos antimicrobianos têm considerável variação geográfica^(1,12,21). Por exemplo, no Taiwan, o principal mecanismo de resistência entre *Enterobacteriaceae* não está associado a carbapenemases, que apenas foram encontradas, num estudo, em 28,8% dos isolados⁽²²⁾, fazendo lembrar o padrão pseudomónico “ocidental”.

1.3. Epidemiologia

Um relatório do ECDC de 2015, relacionado com a vigilância da resistência a antimicrobianos na Europa, mostrou que a taxa de resistência a carbapenemes da *K. pneumoniae* era particularmente elevada na Grécia, que registou, em 2014, uns impressionantes 62,3%, seguida de Itália (32,9%) e Roménia (31,5%)⁽¹⁾. Em Portugal, um estudo de 2012, num hospital universitário de Lisboa, mostrou a produção de carbapenemases em apenas 5,3% das estirpes de *K. pneumoniae* estudadas⁽²³⁾. No entanto, a análise da base de dados ‘*Surveillance Atlas of Infectious Diseases*’ da EARS-Net permite verificar uma tendência crescente da taxa de resistência aos carbapenemes da *K. pneumoniae*, a nível nacional, nos últimos anos⁽²⁴⁾ [figura 1].

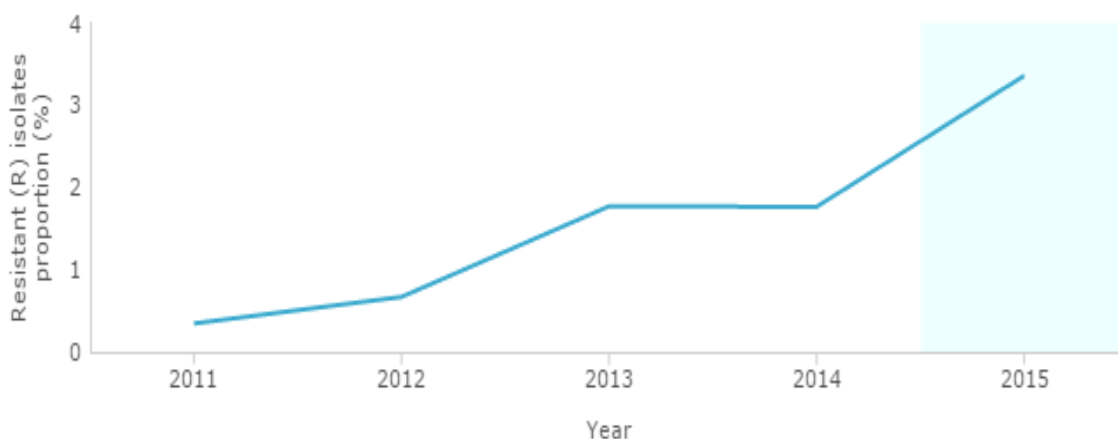


Figura 1 – Gráfico da evolução da taxa de resistência a carbapenemes da *K. pneumoniae* em Portugal, entre 2011 e 2015 (Dados do Surveillance Atlas of Infectious Diseases do ECDC).

O referido relatório do ECDC concluiu também, como já foi referido anteriormente, que a resistência a carbapenemes na Europa ainda é rara entre estirpes de *E. coli*, sendo, em 2014, mais elevada na Grécia (1,2%) e inferior a 0,5% na maioria dos países⁽¹⁾. Olhando, mais uma vez, o panorama português, podemos verificar que esta taxa é oscilante entre 2011 e 2015, tendo-se verificado um *nadir* em 2014, mas mantendo-se, efetivamente, em valores relativamente baixos⁽²⁴⁾ [figura 2].



Figura 2 – Gráfico da evolução da taxa de resistência a carbapenemes da *E. coli* em Portugal, entre 2011 e 2015 (Dados do Surveillance Atlas of Infectious Diseases do ECDC).

A distribuição da taxa de resistência da *P. aeruginosa* aos carbapenemes é semelhante às referidas, com maior incidência nos países do sudeste europeu, sobretudo a Roménia (58,5%)⁽¹⁾. Em Portugal, a taxa de resistência tem-se mantido aproximadamente constante e estável, entre 2011 e 2015, mas em valores significativos, a rondar os 20%⁽²⁴⁾ [figura 3].

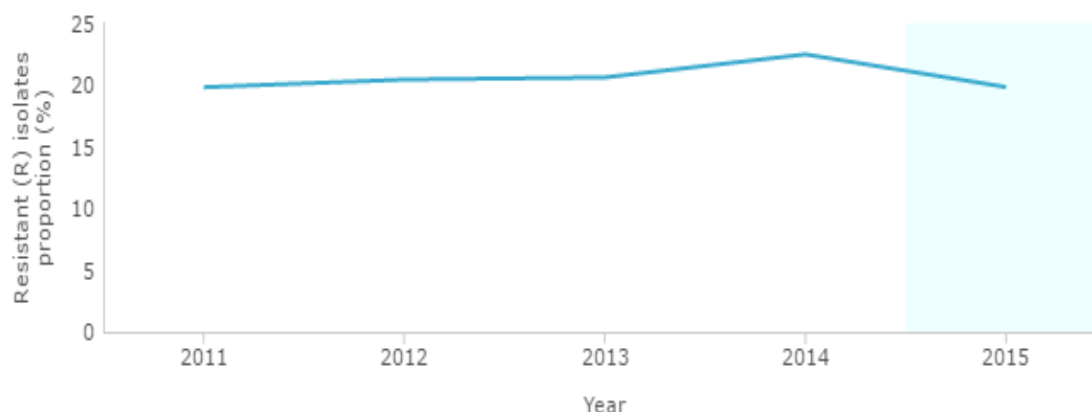


Figura 3 – Gráfico da evolução da taxa de resistência a carbapenemes da *P. aeruginosa* em Portugal, entre 2011 e 2015 (Dados do Surveillance Atlas of Infectious Diseases do ECDC).

Felizmente, alguns dos países mais problemáticos, como a Grécia, conseguiram registar alguma diminuição da incidência de resistência a carbapenemes em *K. pneumoniae* e *P. aeruginosa* durante os anos incluídos no relatório do ECDC, isto é, entre 2011 e 2014⁽¹⁾.

Os dados epidemiológicos podem também ser apresentados com base no tipo de carbapenemases, nas espécies em que este mecanismo de resistência é importante. A distribuição epidemiológica das carbapenemases varia largamente e não é obrigatoriamente semelhante entre os vários tipos⁽²⁵⁾, ou seja, uma determinada região pode ter uma prevalência considerável de uma carbapenemase e quase nula de outra. Para avaliar a disseminação das *Enterobacteriaceae* produtoras de carbapenemases (EPC) na Europa, o projeto ‘European Survey on Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae*’ (EuSCAPE) do ECDC fez duas avaliações nos países europeus, em 2013 (avaliação pré-EuSCAPE) e em 2015 (avaliação pós-EuSCAPE).

O inquérito pós-EuSCAPE mostrou que as carbapenemases de classe A, nomeadamente a KPC, detinham a maior prevalência na Europa em maio de 2015, entre *Enterobacteriaceae*, com situações endémicas em países como a Itália e a Grécia⁽²⁵⁾. Continuam a surgir relatos de carbapenemases desta classe em locais onde não costumavam ocorrer, como a KPC-3 na Polónia, por exemplo⁽²⁶⁾.

As carbapenemases de classe B conseguiram uma disseminação global notável em poucos anos, sobretudo à custa da NDM^(25,27). Num determinado país, os primeiros casos surgem frequentemente agrupados em surtos, como sucedeu na Irlanda, em 2014, deixando, posteriormente, de se tratar de casos de importação^(25,28,29). Na Suécia, por exemplo, desde o primeiro caso de importação de NDM em 2008, a sua prevalência tem aumentado consideravelmente, até se tornar a carbapenemase mais prevalente⁽³⁰⁾.

Além disso, continuam a surgir relatos de novas MBL na Europa, como a GIM-1 na Alemanha⁽³¹⁾ e a IMP-15 nas Canárias⁽³²⁾.

Em alguns países da Europa, tais como Bélgica, França, Alemanha e Espanha, a epidemiologia da resistência a carbapenemes entre *Enterobacteriaceae* modificou-se de tal forma que as carbapenemases de classe D tornaram-se, gradualmente, as enzimas mais importantes^(1,33,34). Em 2015, tinham praticamente conseguido igualar a disseminação da KPC na Europa, com dois países (Malta e Turquia) a relatar uma situação endémica⁽²⁵⁾.

Relativamente a Portugal, a análise pós-EuSCAPE mostrou apenas casos isolados, associados sobretudo a KPC, mas com a OXA-48 a ganhar cada vez mais importância⁽²⁵⁾. Apesar de não ser uma situação animadora, não era das piores da Europa.

De qualquer modo, a tendência para a progressão da resistência parece acompanhar um consumo exagerado de antimicrobianos, nomeadamente de carbapenemes. A 'European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network' (ESAC-Net), um sistema europeu de vigilância epidemiológica do consumo de antimicrobianos do ECDC, mostra-nos um gráfico do consumo de antibióticos β -lactâmicos em Portugal, em 2015 [figura 4], no qual se observa uma proporção idêntica no consumo de cefalosporinas de terceira geração e de carbapenemes⁽³⁵⁾, uma situação aberrante, dado que os carbapenemes são antimicrobianos de última linha.

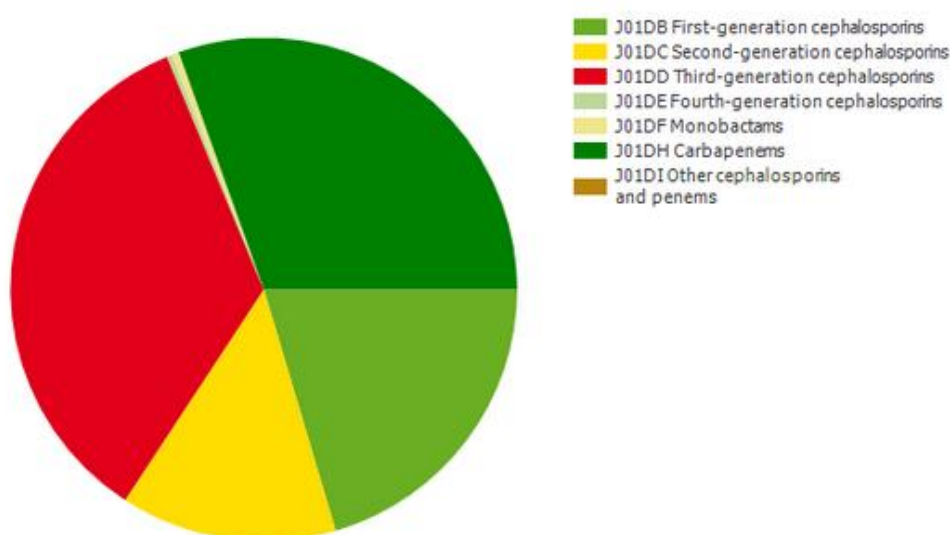


Figura 4 - Distribuição do uso de β -lactâmicos (excluindo a penicilina) no setor hospitalar, em Portugal, em 2015 (Dados da ESAC-Net do ECDC).

A mesma base de dados revela, no panorama europeu, um consumo exagerado de carbapenemes, em 2011 [figura 5], sobretudo em Portugal e na Grécia, países nos quais a situação se manteve inalterada até 2015⁽³⁵⁾ [figura 6].

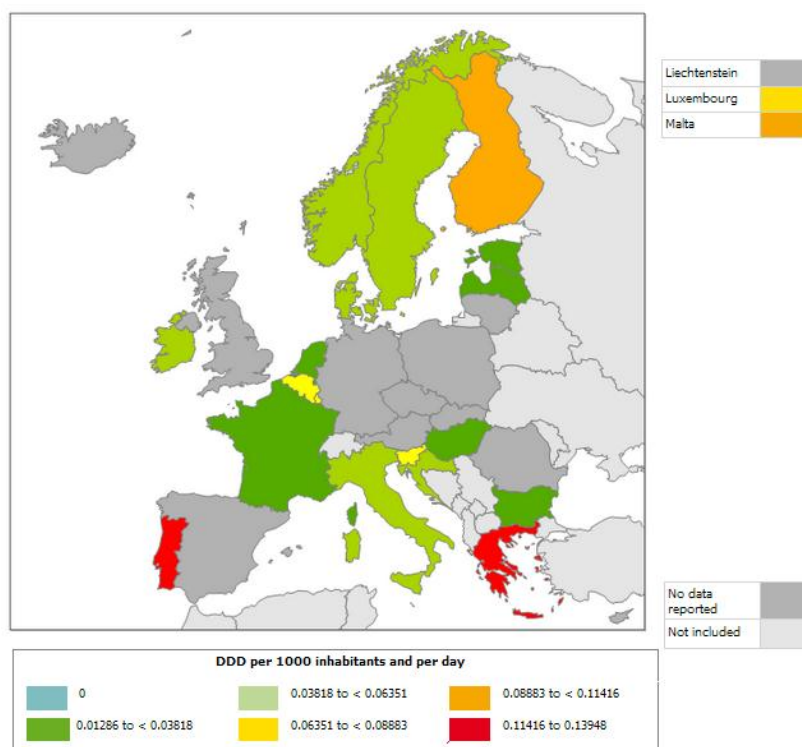


Figura 5 – Taxa de consumo de carbapenemes no setor hospitalar na Europa, no ano de 2011 (Dados da ESAC-Net do ECDC)

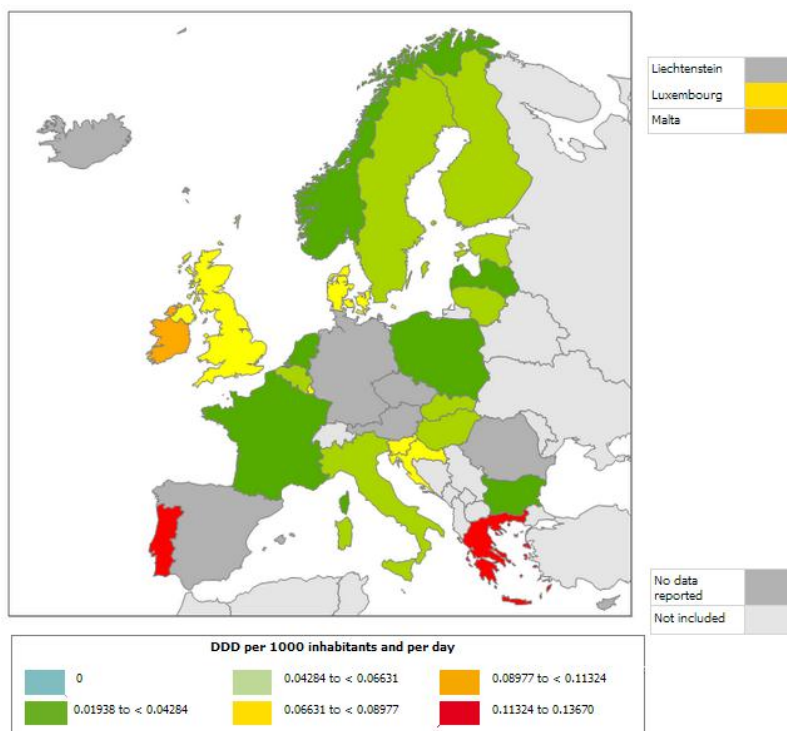


Figura 6 – Taxa de consumo de carbapenemes no setor hospitalar na Europa, no ano de 2015 (Dados da ESAC-Net do ECDC).

Em Portugal, apesar de já existir um sistema nacional de vigilância para as EPC, um laboratório nacional de referência e um plano nacional para a sua contenção e apesar de ser obrigatória a sua notificação às autoridades de saúde, a grande lacuna do país, conforme assinalado no relatório do EuSCAPE, é a ausência de normas de orientação nacionais sobre medidas de controlo de infeção, individualizadas à epidemiologia portuguesa⁽²⁵⁾.

Convém ressaltar que a informação epidemiológica apresentada, por si só, não é suficiente para conclusões sólidas, uma vez que a ESAC-Net recebe, passivamente, informação com diferentes proveniências e heterogénea quanto à sua metodologia, quantidade e qualidade. Assim, a associação entre o uso de antimicrobianos e a resistência aos mesmos fica, para já, apenas como hipótese e será discutida de seguida, com mais pormenor.

1.4. Fatores de risco

Múltiplos fatores de risco estão associados à resistência a carbapenemes [tabela 2]. Vários estudos^(19,36–40), mas não todos^(41,42), identificam o uso de carbapenemes como fator de risco para o desenvolvimento de microrganismos resistentes aos mesmos. Numa unidade de cuidados intensivos francesa, o uso de imipenem estava associado a um aumento significativo da taxa de portadores de bacilos Gram negativo resistentes ao imipenem, sobretudo para tratamentos superiores a 3 dias (RR = 7,8), mas também para tratamentos de menor duração (RR= 5,9)⁽⁴³⁾. Uma exceção ocorre no tratamento com carbapenemes do grupo 1, que, como seria expectável, não parece estar associado ao desenvolvimento de resistências contra outros carbapenemes em *P. aeruginosa*, ou, pelo menos, apenas contribui para isso em doses superiores às convencionais^(37,44,45). No entanto, o ertapenem pode ser responsável por outro tipo de resistências. Por exemplo, um subgrupo de *P. aeruginosa* resistente a carbapenemes pode manter a suscetibilidade a ureidopenicilinas, como a piperacilina, tendo sido demonstrado num estudo que, nessas condições, a exposição a ertapenem é preditora do isolamento de estirpes resistentes às ureidopenicilinas⁽⁴⁶⁾.

Do mesmo modo, a maioria dos estudos considera as fluoroquinolonas perigosas em termos de resistência a carbapenemes, tanto em *Enterobacteriaceae*^(47,48) como em *Pseudomonas spp.*^(49,50). A ocorrência deste fenómeno poderá, eventualmente, ser explicada pela existência de mecanismos de resistência sobreponíveis entre os dois grupos de antibióticos, tais como a perda de porinas e a expressão aumentada de bombas de efluxo, perante a pressão seletiva das fluoroquinolonas⁽⁵¹⁾.

Além de identificar o uso de carbapenemes como o principal fator de risco para a presença de *P. aeruginosa* resistente a carbapenemes (PARC), uma meta-análise encontrou ainda o uso de dispositivos médicos, o tratamento com outros antibióticos, a admissão numa unidade de cuidados intensivos (UCI), a presença de comorbilidades e a duração do internamento como fatores importantes⁽³⁹⁾. Para *Enterobacteriaceae*, a grande maioria destes fatores de risco também serão, provavelmente, aplicáveis.

Assim, a emergência rápida da resistência a carbapenemes em todo o mundo deveu-se provavelmente, e sobretudo, à sua utilização excessiva, muito pela disseminação de microrganismos produtores de ESBL, nos quais os carbapenemes são uma alternativa terapêutica importante^(1,36). No entanto, à semelhança do que já foi referido para as quinolonas, e tendo em conta uma visão panorâmica da literatura, esta parece tender para

Tabela 2 – Fatores de risco para resistência a carbapenemes^(1,9,19,36–40,47–50,52–54)

Uso de carbapenemes
Uso de fluoroquinolonas
Uso de outros antibióticos de largo espectro
Dispositivos médicos invasivos
Comorbilidades subjacentes (sobretudo neoplasias hematológicas)
Duração do internamento
Internamento em UCI ou UCC
Residência em lar

um axioma: qualquer antibiótico de largo espectro pode contribuir, por pressão seletiva, para a resistência a carbapenemes^(9,39,41). Esta é uma noção crucial, com implicações profundas nos programas de contenção na prescrição de antibióticos.

Um indivíduo colonizado por *K. pneumoniae* resistente a carbapenemes tem maior risco de desenvolver uma bacteriemia por esse agente quando internado em UCI, quando submetido a procedimentos abdominais invasivos ou a quimioterapia e radioterapia e quando apresenta colonização extraintestinal⁽⁵⁵⁾. As comorbilidades têm especial relevância neste contexto. Um grupo de particular risco à infeção por *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenemes (ERC) e PARC é o dos doentes com neoplasias hematológicas, nos quais a exposição a antibióticos em contexto hospitalar é transversal^(1,9). Por exemplo, em Lisboa, verificou-se a disseminação de EPC entre enfermarias num centro hospitalar, com o serviço de hematologia a representar 22% dos casos⁽²³⁾.

Apesar de haver uma associação entre a colonização por microrganismos resistentes a carbapenemes e doentes mais idosos, com residência prévia em lares, com internamentos precedentes em unidades de cuidados continuados (UCC) ou UCI, ou história de procedimentos invasivos^(39,52–54), um estudo de Paño-Pardo *et al* verificou que, dentro dos doentes não hospitalizados e sem história prévia de infeção/colonização

por EPC, 28,6% não preenchiam os critérios convencionais para infeção associada aos cuidados de saúde (IACS), sendo classificadas como adquiridas na comunidade⁽⁵⁶⁾. No entanto, uma vez que a colonização intestinal pode ser prolongada, a utilização de um critério de tempo mais abrangente (considerando qualquer hospitalização com duração superior a 48 horas nos 12 meses precedentes, em vez dos habituais 90 dias) permite obter uma estatística mais realista, com apenas 13,4% dos isolados provenientes da comunidade a não preencher os critérios de IACS⁽⁵⁶⁾. Noutro estudo, 8% dos casos de culturas positivas para ERC ocorreram em indivíduos sem qualquer exposição documentada a cuidados de saúde, ficando, no entanto, por esclarecer se correspondiam verdadeiramente a ERC com origem na comunidade ou se houve exposições não documentadas aos cuidados de saúde⁽⁵⁷⁾. Em Portugal, num estudo com 60 doentes num centro hospitalar de Lisboa, identificaram-se EPC em dois doentes provenientes da comunidade, mas em ambos havia história de hospitalização recente no centro em estudo⁽²³⁾. Quer possam ou não ter origem na comunidade, a presença destes microrganismos multirresistentes nesse contexto é uma realidade preocupante.

Por vezes, encontram-se também associações epidemiológicas curiosas entre os fatores de risco e os tipos de carbapenemase. Por exemplo, um estudo espanhol encontrou uma maior associação de estirpes produtoras de OXA-48 com lares e enfermarias e de estirpes produtoras de MBL com internamento em UCI⁽⁵⁴⁾.

2. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

O conhecimento da carbapenemase envolvida no processo de resistência pode ter grande impacto clínico. No sentido de garantir antibioterapia adequada desde uma fase mais precoce da infeção por microrganismos multirresistentes e de reduzir o tempo de exposição a antibioterapia de largo espectro subterapêutica (potenciadora de resistências), a importância de estabelecer um diagnóstico microbiológico deve ser reforçada⁽⁵⁸⁾. Assim, o desenvolvimento de métodos de diagnóstico mais rápidos tem grande relevância, sobretudo em doentes vulneráveis (como os neutropénicos), tornando-se fundamental a introdução precoce da terapêutica mais adequada, já que o tratamento empírico inicial não ativo pode ter consequências nefastas⁽⁹⁾.

2.1. Gold Standard

Os métodos moleculares de diagnóstico permanecem o *gold standard*, por serem robustos, fiáveis e reprodutíveis, embora sejam relativamente caros. Por exemplo, a *real-time multiplex* PCR permite a deteção das carbapenemases mais prevalentes (KPC, NDM, OXA-48, IMP e VIM), apenas com a desvantagem de poder não detetar novas variantes de carbapenemases ou novas famílias⁽⁷⁾. Embora os fatores económicos dificultem, em alguns locais, a sua utilização rotineira, a PCR *multiplex* pode ter grande utilidade no contexto de um surto⁽⁵⁹⁾. Existem ainda outras modalidades de *real-time* PCR, mas destinadas apenas a uma carbapenemase, com resultados confirmatórios em 3 horas⁽⁶⁰⁾.

2.2. Métodos de diagnóstico precoce

Conforme referido, o preço dos métodos moleculares é uma desvantagem importante. Além disso, um diagnóstico rápido, mesmo que presuntivo, tem grande importância na prática clínica, numa tentativa de conseguir um esquema ativo de antibioterapia o mais precocemente possível. Assim, os testes rápidos de *screening* podem ser importantes.

O *Carba NP test* e o *Rapid CARB screen* são dois testes cromogénicos de rastreio, rápidos e altamente sensíveis, que permitem detetar a produção de carbapenemases em *Enterobacteriaceae* e *P. aeruginosa*⁽⁶¹⁾. O *Blue-Carba test* é outro exemplo, com sensibilidade semelhante ao *Carba NP test*⁽⁶²⁾. No entanto, estes testes dependem largamente da epidemiologia da população estudada. De facto, podem ser obtidos falsos negativos com carbapenemases de baixo poder hidrolítico, como a OXA-198, por

exemplo, devendo ser usados com cautela em locais onde as mesmas sejam prevalentes^(1,61). Alguns investigadores obtiveram resultados desfavoráveis com o *Carba NP test*, muito pelo facto de a amostra em estudo possuir grande proporção de microrganismos produtores de carbapenemases de classe D⁽⁶³⁾. No entanto, há quem defenda que, usando dois testes cromogénicos simultaneamente (por exemplo, o *Blue-Carba test* e o *Carba NP test*) para melhorar a sensibilidade, a diferença de poder hidrolítico pode ser usada em prol do diagnóstico do tipo de carbapenemase, com base no tempo de latência das alterações fenotípicas (menor na KPC, intermédio na NDM e VIM e maior nas oxacilinases)⁽⁶²⁾.

O *Rapidec Carba NP*, um teste bioquímico derivado do *Carba NP test*, poderá ser bastante eficiente para laboratórios com epidemiologia pobre em carbapenemases de classe D, apresentando os resultados com excelente sensibilidade e especificidade, mas com menos dependência do operador e muito mais rapidamente (ao fim de 30 minutos, por oposição às 2 horas do *Carba NP test*)⁽⁶⁴⁾. No entanto, num contexto epidemiológico governado por *Enterobacteriaceae* produtoras de OXA-48, por exemplo, a leitura precoce do teste reduz substancialmente a sensibilidade, devendo, nestes casos, ser lido na mesma ao fim de 2 horas⁽⁶⁵⁾.

Um novo teste eletroquímico (*BYG Carba test*) consegue detetar EPC em menos de 30 minutos e, aparentemente, com melhor sensibilidade na deteção de carbapenemases de classe D que o *Carba NP test*⁽⁶⁶⁾.

Estes testes rápidos de *screening*, que surgem constantemente e cada vez com melhor qualidade, tornam-se facilmente preferíveis em relação a outros testes fenotípicos menos precisos e mais morosos, tais como o teste de Hodge modificado e o teste de difusão com discos^(63,67).

3. IMPACTO CLÍNICO E ECONÓMICO

3.1. Na mortalidade hospitalar

As opções terapêuticas existentes para doentes infetados por microrganismos resistentes a carbapenemes são relativamente escassas, pelo que a mortalidade é tendencialmente maior^(1,68). Vários artigos associam a resistência a carbapenemes a piores resultados clínicos. Por exemplo, infeções por estirpes de *P. aeruginosa* extensivamente resistentes geram maiores taxas de mortalidade do que infeções por estirpes de *P. aeruginosa* multirresistentes⁽⁶⁹⁾. As infeções da corrente sanguínea por *Enterobacteriaceae* produtoras de carbapenemases parecem ser um fator de risco independente para mortalidade intra-hospitalar⁽⁷⁰⁾. Por outro lado, a utilização de antibioterapia não ativa, um parâmetro intimamente associado à taxa de resistência, é também um fator de risco independente para mortalidade⁽⁵⁴⁾. Além destes fatores, a resistência à colistina na infeção por *K. pneumoniae* resistente a carbapenemes poderá ser um determinante independente⁽⁷¹⁾, o que seria expectável, dado que dificulta ainda mais o seu tratamento e piora forçosamente o prognóstico. Por último, a co-colonização por microrganismos resistentes a carbapenemes é um fator de risco independente para a mortalidade aos 90 dias, o que poderá justificar o isolamento de doentes colonizados por microrganismos distintos em espaços físicos diferentes⁽⁵²⁾.

Apesar do impacto na mortalidade ser algo previsível, tem sido alertado que poderá haver fatores confundidores, devido ao contexto epidemiológico em que estas infeções ocorrem, isto é, tendencialmente em doentes vulneráveis, com várias comorbilidades e/ou internados em UCI. Assim, este aspeto terá, provavelmente, mais influência em termos de mortalidade do que a resistência a carbapenemes *per se*^(48,49,72). Um exemplo de comorbilidade com impacto negativo no prognóstico é a doença renal crónica, que surge como preditor da mortalidade aos 14 dias, muito pelo facto de reduzir as opções terapêuticas disponíveis⁽⁷³⁾ e as doses máximas utilizadas. Um estudo do Taiwan identificou, em doentes internados numa UCI com infeção por *E. coli* e *K. pneumoniae* resistentes a carbapenemes, a apresentação com choque séptico como o único fator de risco independente para a taxa de mortalidade de 50% observada aos 30 dias⁽²²⁾, sugerindo, mais uma vez, a associação do prognóstico reservado com os doentes críticos. Contrariamente, outros estudos encontraram taxas de mortalidade muito inferiores às esperadas, provavelmente por a maior parte dos casos representarem infeções urinárias, consideradas de baixo risco^(56,57), tal como acontece noutros estudos baseados em focos infecciosos tendencialmente com melhor prognóstico.

Como discutido até agora, a alta mortalidade que se verifica mesmo nos doentes com tratamento precoce e adequado reflete, provavelmente, a contribuição das comorbilidades prévias. No entanto, a mortalidade elevadíssima (podendo chegar aos 85%) entre doentes com bacteriemia por *K. pneumoniae* resistente a carbapenemes sob antibioterapia não ativa permite estabelecer a importância do tratamento correto e precoce como determinante *major* de prognóstico⁽⁷²⁾. Se olharmos para o exemplo dos doentes hemato-oncológicos, a mortalidade é particularmente elevada, sobretudo em doentes neutropénicos, nos quais as terapêuticas antimicrobianas constantes das normas de orientação para doentes febris não são ativas contra ERC, na maioria dos casos⁽⁹⁾.

3.2. No tempo de internamento e alta hospitalar

O tempo de internamento total dos doentes infetados por microrganismos resistentes a carbapenemes é também tendencialmente maior⁽⁶⁸⁾, o que poderá, tal como em relação à taxa de mortalidade, estar mais associado às comorbilidades subjacentes do que à resistência a carbapenemes. Outra implicação da prevalência de comorbilidades é o facto da alta hospitalar se processar, com frequência, diretamente para outras instituições de saúde, tais como lares de residência e unidades de cuidados continuados, o que proporciona um excelente veículo para a disseminação interinstitucional destes microrganismos⁽⁵⁷⁾.

3.3. Nos custos

Os custos associados ao cuidado dos doentes internados com microrganismos multirresistentes parecem ser consideravelmente elevados, devido sobretudo ao maior tempo de internamento e ao maior número de comorbilidades⁽⁷⁴⁾. Por outro lado, embora a aplicação rotineira das medidas de controlo de infeção implique custos acrescidos, seria provavelmente responsável por um balanço positivo, a longo prazo. Caso não se tomem medidas para alterar o atual padrão de progressão da resistência aos antimicrobianos, os gastos em saúde associados a este problema vão seguramente continuar a aumentar⁽⁷⁵⁾.

3.4. Questões éticas

Por último, a magnitude do problema da resistência aos antimicrobianos confere-lhe uma vertente ética importante. De entre as várias questões éticas levantadas por este problema, poder-se-á realçar a necessidade da redistribuição de recursos, com prejuízo presente e futuro no tratamento de infeções. De facto, é questionável a adequação moral de, numa tentativa de preservar a eficácia dos antibióticos, basear as decisões sobre a sua prescrição maioritariamente no custo-benefício, sem considerar outros parâmetros, como a necessidade e a igualdade de acesso⁽⁷⁵⁾.

4. OPÇÕES TERAPÊUTICAS

Os carbapenemes são antibióticos cuja utilização transmitia, até há bem pouco tempo, um grau de certeza significativo quanto à eficácia do tratamento. Em doentes com pneumonia associada ao ventilador (PAV) por *P. aeruginosa*, foi demonstrada maior atividade do doripenem, isto é, menor concentração inibitória mínima (CIM), em comparação com outros carbapenemes do grupo 2, mas sem diferenças significativas entre os três, relativamente às taxas de recorrência e mortalidade e à emergência de resistência a carbapenemes⁽⁷⁶⁾, pelo que todos parecem ser opções válidas. No entanto, no contexto de resistência aos carbapenemes, o tratamento das infeções por estes microrganismos torna-se um particular desafio.

4.1. Resgate de antigos antibióticos

Uma das necessidades impostas pela resistência a carbapenemes foi a “ressuscitação” de antibióticos antigos, muitos já praticamente abandonados da prática clínica.

A colistina (polimixina E) e outras polimixinas são das alternativas terapêuticas com atividade *in vitro* mais fiável para microrganismos resistentes a carbapenemes⁽²⁾. Uma revisão sistemática verificou uma redução da mortalidade nos doentes tratados com polimixinas em regimes triplos (por exemplo, colistina + carbapenem + tigeciclina), dada uma associação sinérgica entre essa classe de antibióticos e os carbapenemes^(77,78). No entanto, outros investigadores associam um pior prognóstico ao uso de polimixinas, no tratamento de *K. pneumoniae* produtora de KPC⁽⁷⁹⁾. De facto, as grandes limitações das polimixinas são a nefrotoxicidade (com taxa de incidência de 19,2%) e a neurotoxicidade dose-dependentes, com eventual aumento da mortalidade, mais ainda num esquema que incluía também um aminoglicosídeo^(77,79).

Nos últimos anos, contudo, têm sido descritas estirpes de ERC que apresentam resistência acrescida à colistina^(1,71,80,81). A título de exemplo, em Itália, a situação já endémica de *K. pneumoniae* resistente a carbapenemes, sobrepõe-se agora a resistência à colistina a uma taxa que, em relação aos 22,4% de 2011, quase duplicou em menos de 5 anos⁽⁸²⁾. Felizmente, muitos países mostram-se ainda impunes em termos de resistência à colistina, entre os quais Espanha, que detém uma taxa de suscetibilidade à colistina de 95,5% entre *Enterobacteriaceae*⁽³⁴⁾.

O mecilnam e a temocilina, dois antibióticos β -lactâmicos não comercializados em Portugal, são opções terapêuticas com seletividade para *Enterobacteriaceae*. O mecilnam tem atividade *in vitro* moderada contra *K. pneumoniae* e *E. coli* (30% e 65%,

respetivamente), enquanto a temocilina mostrou uma taxa de suscetibilidade de apenas 10% a 20%, independentemente da espécie de *Enterobacteriaceae* estudada⁽⁸³⁾.

A minociclina, da família das tetraciclinas, parece não ser muito útil no tratamento de ERC, nomeadamente *K. pneumoniae*, com taxas de suscetibilidade a rondar os 12%, podendo ter mais interesse para outras espécies resistentes a carbapenemes, como *Acinetobacter baumannii*⁽⁸⁴⁾.

A cefoxitina, uma cefalosporina de segunda geração, não se trata verdadeiramente de um “resgate”, dado que é um antibiótico usado com frequência. Assim, surge nesta secção apenas para reforçar que pode ser uma alternativa poupadora de carbapenemes em *Enterobacteriaceae* produtoras de ESBL⁽⁸⁵⁾. Este racional poderá ser transposto a outros antibióticos, desde que confirmada a suscetibilidade e monitorizada a geração de resistências durante o tratamento.

4.2. Novos antibióticos

A outra necessidade decorrente da resistência a carbapenemes foi a produção de novos antibióticos para o tratamento destas infeções, embora tenham surgido a um ritmo aquém do desejável.

Um estudo revelou resultados promissores na utilização de avibactam, um novo inibidor de β -lactamase não β -lactâmico, que permitiu restaurar a suscetibilidade à ceftazidima em 100% dos isolados de ERC estudados⁽⁸³⁾. Embora o estudo não tenha envolvido estirpes produtoras de carbapenemases, prevê-se que a combinação ceftazidima/avibactam tenha também aí um efeito benéfico, exceto em algumas carbapenemases de classe B^(25,83).

Um outro inibidor de β -lactamases não β -lactâmico, o vaborbactam, conseguiu também excelentes resultados *in vitro* com *E. coli* e *K. pneumoniae*, mas sem alteração significativa da taxa de suscetibilidade dos isolados de *P. aeruginosa*, muito provavelmente devido aos mecanismos de resistência distintos deste agente, que não envolvem, geralmente, carbapenemases⁽⁸⁶⁾.

O ceftolozano, uma nova cefalosporina de quinta geração, é, sobretudo quando combinado com tazobactam, um agente potente contra *P. aeruginosa*, incluindo estirpes multirresistentes, mas também contra *E. coli* produtora de ESBL e, em menor escala, contra *K. pneumoniae*. Pode ser, assim, uma alternativa poupadora de carbapenemes. No entanto, não possui atividade perante agentes produtores de carbapenemases⁽⁸⁷⁾.

A tigeciclina, o primeiro antibiótico da família das glicilciclinas, tem sido também usada como alternativa aos carbapenemes. Em 2013, na Europa, continuava a mostrar atividade *in vitro* contra *Enterobacteriaceae*, incluindo a maioria das ERC⁽⁸⁸⁾. A

tigeciclina produz resultados favoráveis nas infecções do trato urinário (ITU) por bacilos Gram negativo multirresistentes, apesar das baixas concentrações urinárias que atinge^(2,89). No entanto, ainda não está bem estabelecida a sua eficácia no caso de bacteriemia associada a ITU, na qual a terapêutica combinada parece preferível⁽⁸⁹⁾. Poder-se-á afirmar que a combinação de tigeciclina com carbapenemes, colistina ou aminoglicosídeos é, pelo menos, não inferior a outras terapêuticas no tratamento de infecções por ERC, com menor taxa de mortalidade comparativamente à monoterapia, sobretudo quando se considera a terapia tripla⁽⁹⁰⁾.

A eravaciclina é uma fluorociclina relacionada com a família das tetraciclinas, sendo diferenciada destas por ter uma atividade superior *in vitro* contra múltiplos microrganismos, entre os quais se contam *Enterobacteriaceae* produtoras de ESBL e resistentes a carbapenemes⁽⁹¹⁾, o que a torna uma alternativa terapêutica viável.

Têm sido estudados também aminoglicosídeos de nova geração, como a plazomicina, com resultados animadores. A plazomicina demonstrou excelente atividade *in vitro* contra EPC, com atividade bactericida sinérgica quando associada, por exemplo, à colistina ou ao meropenem, independentemente do tipo de carbapenemase ou do nível de resistência aos antibióticos aos quais era associada⁽⁹²⁾.

Com a evolução inexorável das resistências, cada vez fará mais sentido a aplicação de terapêuticas combinadas, à semelhança do que acontece com a tuberculose. Os regimes terapêuticos duplos ou triplos que incluam um carbapenem levam, na maioria dos casos de bacteriemia por *K. pneumoniae* produtora de KPC, a uma redução significativa do risco de mortalidade, mas os benefícios variam consoante o foco infeccioso e o nível de resistência a carbapenemes⁽⁷³⁾. Outra ideia referida na literatura é a combinação de carbapenemes, que poderá ser eficaz no tratamento de infeção por *K. pneumoniae* resistente, sobretudo estirpes produtoras de KPC, mas com benefício menos marcado na OXA-48 e inexistente na NDM⁽⁹³⁾. No entanto, esta abordagem, ao aumentar o número de carbapenemes usados, poderá ter um efeito nefasto, perpetuando a geração de resistências, em vez de a resolver.

Com base no exposto, serão necessários mais estudos para perceber definitivamente o papel destes novos antibióticos no tratamento de infeções por microrganismos resistentes a carbapenemes.

5. MEDIDAS DE PREVENÇÃO

Talvez ainda mais importante que o tratamento destas infeções será a sua prevenção. Neste contexto, reveste-se de particular importância uma série de medidas de prevenção e controlo de infeção, que poderão ser divididas em medidas específicas dos profissionais de saúde, específicas do doente e específicas do meio [tabela 3].

Tabela 3 – Medidas de prevenção e controlo de infeção^(25,40,69,94–100)		
Específicas dos profissionais de saúde	Específicas do doente	Específicas do meio
<ul style="list-style-type: none"> • Higienização das mãos • Uso adequado dos antibióticos • Utilização de bata e luvas no contacto com os doentes ou com o seu ambiente próximo • Utilização de outros equipamentos de proteção individual (por exemplo, aventais, máscaras, proteção ocular/facial) • Coorte dos profissionais de saúde • Notificação dos casos • Educação dos profissionais de saúde • Realização de auditorias locais, regionais e nacionais 	<ul style="list-style-type: none"> • Isolamento ou coorte dos doentes colonizados/infetados • Identificação dos contactos • Banhos de antisséptico • Screening retal de doentes colonizados/infetados • Descontaminação digestiva e/ou orofaríngea seletiva 	<ul style="list-style-type: none"> • Identificação adequada dos quartos de isolamento • Descontaminação do ambiente e equipamento clínico
<p>*A coorte dos profissionais de saúde corresponde à criação de uma equipa especificamente destinada à prestação de cuidados aos doentes colonizados/infetados por microrganismos resistentes a carbapenemes, num espaço físico diferente do dos restantes doentes.</p>		

Na literatura, são inúmeros os exemplos de sucesso na contenção de surtos com a adoção das medidas de controlo de infeção, mesmo em locais delicados, como enfermarias de neonatologia e de doentes oncológicos^(69,101,102). No entanto, há uma ressalva importante. Embora estas medidas pareçam eficientes, escasseiam estudos controlados e dirigidos a cada uma delas em particular, já que a maior parte da informação advém de relatórios que descrevem a sua utilização em conjunto (ou em *bundle*, como vem frequentemente referido na literatura), em diferentes combinações. Permanece, assim, a dúvida acerca de quais serão as medidas com mais impacto e quais serão supérfluas⁽⁹⁴⁾. De seguida, serão discutidas algumas das medidas apresentadas.

5.1. Medidas específicas dos profissionais de saúde

Uma pressão de colonização elevada é fator de risco para colonização por ERC, pelo que o controlo de contactos surge em primeiro plano nas medidas de controlo de infeção, sobretudo ao nível da higienização das mãos^(40,94,95). Este racional poderá também ser transposto para *P. aeruginosa*. Em Portugal, tem havido grande aposta na Campanha Nacional de Higiene das Mãos, que se focou na educação dos profissionais de saúde e disponibilização de solução antisséptica de base alcoólica (SABA). Um relatório dessa campanha mostrou que, em 2012, a taxa global de adesão dos profissionais de saúde à higiene das mãos era de 68%, sendo que, dos 5 momentos-chave para a higienização das mãos, as indicações “após risco de exposição a sangue e fluidos orgânicos” e “após contacto com o doente” detinham as maiores taxas de adesão, 85% e 78%, respetivamente, por oposição ao momento “antes do contacto com o doente”, com 58%⁽¹⁰³⁾. Estes resultados traduziam uma prática mais centrada na proteção do profissional do que na proteção do doente, um comportamento que deveria ser corrigido. Em 2014, manteve-se, aproximadamente, a proporção entre os 5 momentos, mas em valores superiores, verificando-se um aumento gradual e animador no momento “antes do contacto com o doente” (de 58% para 62%) e “antes de procedimento limpo/asséptico” (de 73% para 77%)⁽¹⁰⁴⁾.

Um estudo de Santos *et al* verificou que, apesar de um programa de apoio à prescrição de antimicrobianos (*antimicrobial stewardship*) ser fundamental, não é suficiente para o controlo das resistências, realçando a influência no resultado final de outras medidas de controlo de infeção aplicadas, em particular a higienização das mãos, que mostrou estar associada de forma independente^(45,95). No entanto, estes resultados devem ser interpretados com cautela, já que o consumo de SABA pode não ser sinónimo de uma higienização eficiente das mãos.

5.2. Medidas específicas do doente

Os banhos de gluconato de clorexidina são uma das medidas dirigidas diretamente ao doente. Parecem diminuir eficientemente a colonização cutânea por *K. pneumoniae* produtora de carbapenemases, embora não sejam infalíveis, verificando-se, frequentemente, colonização persistente, sobretudo ao nível das axilas e região inguinal⁽⁹⁶⁾.

A implementação precoce de vigilância ativa através do *screening* retal de portadores fecais de EPC, à admissão ou após transferência de outra unidade ou hospital, poderá ser recomendada, sobretudo em enfermarias com doentes de alto risco

(tais como crianças neutropénicas ou doentes hemato-oncológicos), já que a sua deteção precoce permite a tomada atempada de medidas de controlo de infeção, antes da sua conversão em surto^(25,69,94,97).

Uma outra medida profilática que se tem discutido, a descontaminação digestiva seletiva (DDS), é conceptualmente atrativa, já que permitiria a redução do consumo total de carbapenemes. Um protocolo de DDS, baseado na ingestão de uma solução oral de 80 mg de gentamicina e de uma solução de 1×10^6 U de colistina, 4x/dia durante 7 dias, mostrou, às 2 semanas, uma negativação de 61,1% das culturas de zaragatoa retal inicialmente positivas para *K. pneumoniae* resistente a carbapenemes, em comparação com os doentes que receberam placebo, nos quais apenas negativaram 16,1% das culturas⁽⁹⁸⁾. Um estudo semelhante mas com uma dose de colistina mais elevada e durante um período de 60 dias, conseguiu erradicar 44% das colonizações por ERC, por oposição a uma taxa de erradicação espontânea de 7%⁽¹⁰⁵⁾. À DDS poderá ser adicionada uma descontaminação orofaríngea seletiva (DOS), através da aplicação tópica de um gel de colistina e gentamicina, que mostrou ser bem-sucedida em todos os doentes e poderá ser especialmente importante em doentes traqueostomizados, em risco de infeções respiratórias⁽⁹⁸⁾. Dado que os antibióticos usados não sofrem absorção sistémica, a grande vantagem destas modalidades é a ausência de efeitos adversos. Além disso, não parece verificar-se um aumento da CIM dos antibióticos usados, pelo que a DDS/DOS poderá ser um procedimento eficaz para doentes de risco selecionados (tais como transplantados ou outros doentes imunodeprimidos e doentes que vão realizar quimioterapia ou que serão submetidos a uma cirurgia orofaríngea ou intestinal *major*), sem comprometer o tratamento de eventuais infeções intercorrentes^(98,105).

5.3. Medidas específicas do meio

Sabe-se que a contaminação ambiental funciona como um reservatório e/ou vetor para transmissão de microrganismos resistentes, favorecendo o desenvolvimento de surtos^(97,106). Diversas superfícies, sobretudo as mais próximas do doente, poderão estar contaminadas⁽¹⁰⁶⁾. Por exemplo, num surto alemão de *P. aeruginosa* produtora de GIM-1, os vetores de transmissão cruzada foram os lavatórios e bacias insufláveis e reutilizáveis para lavar o cabelo dos doentes⁽³¹⁾. Perante a dificuldade frequente em intervir nestas variáveis, e como, na maioria dos surtos, não é identificada, relatada ou sequer procurada uma fonte ou reservatório, as medidas referidas até agora permanecem os meios mais importantes para travar a cadeia de transmissão, quer exista uma fonte exógena ou não^(31,39).

Existem, contudo, medidas que podem ser aplicadas diretamente no meio. Por exemplo, a desinfecção do meio ambiente pode ser muito importante e, ao contrário dos desinfetantes geralmente usados, o ABS-G2015, um composto de amónio quaternário, parece estar associado a uma redução significativa do número de bactérias nas superfícies, que se mantém em níveis inferiores a 1% do basal após 8 semanas e com alguma atividade residual após 15 semanas. A sua aplicação em *spray* às superfícies a cada 3-4 meses poderá ser uma medida eficiente de controlo de infeção⁽⁹⁹⁾.

5.4. Uso racional de antibióticos

Apesar de esta medida ser diretamente dependente do profissional de saúde, merece um destaque especial. O consumo desregrado de antibióticos tem acelerado o processo natural de aquisição de resistências aos mesmos, o que, aliado ao decréscimo acentuado da síntese ou descoberta de novas classes de antibióticos, constitui um problema. A única maneira de quebrar este ciclo vicioso é promover um consumo adequado e racional destes fármacos, algo que também deverá ser encarado como medida de prevenção e controlo de infeção⁽¹⁰⁰⁾.

Em algumas classes de antibióticos, tem havido uma evolução positiva nesta matéria, mas, no caso dos carbapenemes, o seu consumo é ainda exagerado em toda a Europa, não sendo exceção os hospitais portugueses, como vimos na secção “Epidemiologia”. Em 2011, Portugal encontrava-se em primeiro lugar no grupo dos países europeus com maior consumo de carbapenemes, a uma taxa superior ao triplo da média europeia; em 2014, uma redução de 5% na taxa de consumo destes antibióticos deixou-a, ainda assim, em níveis insatisfatórios, 2,3 vezes superiores à média europeia⁽¹⁰⁰⁾. Em França, um estudo revelou que mais de metade dos tratamentos com carbapenemes eram iniciados empiricamente, o que pode ser adequado quando se preveem resistências a outros antibióticos, mas os tratamentos eram frequentemente de longa duração (cerca de 33% com mais de 10 dias) e a descalada terapêutica não era uma prática sistemática⁽¹⁰⁷⁾, o que já representa uma utilização indevida.

Uma das utilizações mais importantes de antibióticos nos hospitais portugueses, e um dos principais desvios das boas práticas, é o prolongamento inadequado da administração do antibiótico profilático pós-operatório, o que muitas vezes não tem impacto no resultado clínico e favorece o desenvolvimento de resistências⁽¹⁰⁰⁾. Além disso, entre as razões frequentemente (mas erroneamente) evocadas para a manutenção dos carbapenemes após um teste de suscetibilidade favorável a outros antibióticos, encontram-se a gravidade da infeção, o tipo de microrganismo (por exemplo, microrganismos produtores de ESBL) e a presença de comorbilidades⁽¹⁰⁸⁾. No

entanto, havendo alternativa, a descalada terapêutica é o procedimento correto, pelo que os carbapenemes podem e devem ser suspensos, quando possível, em prol de outro antibiótico. Nestas situações, a comunicação com o laboratório de microbiologia pode ser útil na escolha do antibiótico mais adequado a cada caso.

Por todos os motivos apresentados, a redução do uso de carbapenemes, ou melhor, o seu uso regrado, é de crucial importância na prevenção da emergência e disseminação de estirpes de *P. aeruginosa* resistentes⁽³⁹⁾ e, certamente, de outros bacilos Gram negativo. Mais uma vez, o tratamento empírico com carbapenemes deve ser utilizado apenas quando estritamente necessário e a descalada terapêutica considerada sempre e o mais precocemente possível⁽⁴³⁾. Esta abordagem é eficaz e está associada a menor incidência de desenvolvimento de resistências, sendo aplicável e segura em diversos contextos epidemiológicos, incluindo produção endémica de ESBL⁽¹⁰⁹⁾.

No entanto, é praticamente unânime que a prática de contenção deve abranger todas as classes de antibióticos de largo espectro usadas na prática clínica^(9,41,110), independentemente do microrganismo, já que a restrição de apenas uma classe (neste caso, os carbapenemes) poderá não ser suficiente como medida isolada⁽¹¹¹⁾. De facto, existe uma correlação demonstrada entre antibióticos de largo espectro e resistência a carbapenemes, mesmo quando estes são excluídos⁽³⁸⁾. Num estudo de coorte multicêntrico, a exposição a antimicrobianos era prevalente em indivíduos portadores de EPC, mas a prescrição de carbapenemes não era mais frequente que a prescrição de outras classes, nomeadamente outros β -lactâmicos e fluoroquinolonas⁽⁵⁴⁾. Neste sentido, devem ser reconhecidos os esforços no consumo de quinolonas em ambulatório, em Portugal, que diminuiu 27% entre 2011 e 2014⁽¹⁰⁰⁾. Um estudo realizado ao longo de 7 anos nas unidades de cuidados intensivos e intermédios de um hospital norte-americano conseguiu resultados animadores, na medida em que a restrição no uso de ciprofloxacina conseguiu, além de um decréscimo de 13,7% na taxa de isolados de *P. aeruginosa* resistente a este agente, uma redução de 13,2% na taxa de isolados resistentes a carbapenemes, apesar do uso deste antibiótico ter aumentado nos 7 anos do estudo⁽⁵¹⁾. Embora, neste estudo, os resultados não se tenham verificado noutros bacilos Gram negativo, servem para realçar o impacto do uso de outros antibióticos de largo espectro na resistência a carbapenemes.

Assim, é importante a existência de linhas de orientação, a nível nacional e hospitalar, com recomendações sobre a utilização adequada de antibióticos, tendo em conta o período de tempo desde a última utilização dos mesmos, a classe do antibiótico utilizado e os recursos disponíveis^(110,112). Estas linhas de orientação deverão, idealmente, ser o mais adaptadas possível ao nível do serviço em questão, já que o

panorama hospitalar poderá ser uma generalização enviesada da realidade e as mesmas medidas, aplicadas a locais diferentes, poderão originar resultados díspares em termos de suscetibilidade a antimicrobianos⁽¹¹³⁾. Portanto, e logicamente, para diferentes grupos de doentes, deverão ser implementadas medidas distintas, mas flexíveis a variações nas taxas de resistência. A ausência de programas de apoio à prescrição de antimicrobianos, sobretudo nos países em desenvolvimento, é preocupante e pode ter consequências importantes em termos do controlo de infeção a nível global⁽⁵⁸⁾.

6. CONCLUSÃO

A resistência aos carbapenemes representa mais um passo da evolução inexorável dos microrganismos multirresistentes, devida maioritariamente a uma utilização desregrada dos antibióticos. A capacidade adaptativa dos microrganismos é notável e a transmissão de resistências entre indivíduos e entre espécies tem-se seguido a um ritmo alucinante, com algumas estirpes a acumular resistência supérflua e a funcionar como reservatório. Além disso, a existência, na comunidade, de colonização com microrganismos resistentes a carbapenemes poderá constituir um conjunto de indivíduos em risco de desenvolver infeção e que funciona como reservatório para a disseminação na comunidade. Com a manutenção da atual situação, será inevitável o culminar naquele que será, provavelmente, um dos maiores desafios de saúde pública de sempre: a emergência de microrganismos panresistentes.

Contudo, o problema não atingiu ainda um ponto irreversível. Devem ser reforçadas as medidas com maior potencial de impacto na diminuição da resistência a carbapenemes, nomeadamente as medidas gerais de prevenção e controlo da infeção e um consumo responsável de antimicrobianos, para que a atuação seja proativa e não reativa, como tem sido. Apenas com a alteração de comportamentos será possível quebrar o ciclo vicioso instalado.

Esta pandemia poderá implicar a alteração de alguns dos algoritmos de tratamento empírico, porque, caso contrário, poder-se-á colocar, em muitos casos, um problema de cobertura antibiótica. Os novos antibióticos apresentados para o tratamento destas infeções poderão trazer grandes benefícios clínicos neste sentido, mas muitos deles ainda necessitam de mais estudos antes de poderem ser introduzidos em larga escala na prática clínica. De facto, a produção de novos agentes antimicrobianos segue atualmente a um ritmo muito mais lento que o da aquisição de resistências. Apesar da urgência na introdução de novos antibióticos eficientes, é crucial não permitir que o juízo crítico na sua prescrição adequada seja novamente toldado. Caso contrário, o problema irá certamente recidivar e, talvez, de forma ainda mais devastadora.

Apesar de constituir um grande desafio, a resistência a carbapenemes poderá ser, certamente, superada com a abordagem correta.

7. BIBLIOGRAFIA

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2014: Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Estocolmo: ECDC; 2015.
2. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. Harrison's principles of internal medicine. 19th ed. New York: McGraw-Hill; 2015.
3. Shah PM. Ertapenem, the first of a new group of carbapenems. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2003 Sep 1;52(4):538–42.
4. Kattan JN, Villegas MV, Quinn JP. New developments in carbapenems. *Clinical Microbiology and Infection*. 2008 Dec;14(12):1102–11.
5. Huang T-D, Berhin C, Bogaerts P, Glupczynski Y, on behalf of a multicentre study group, Caddrobi J, et al. Prevalence and mechanisms of resistance to carbapenems in Enterobacteriaceae isolates from 24 hospitals in Belgium. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2013 Aug 1;68(8):1832–7.
6. Meletis G, Vavatsi N, Exindari M, Protonotariou E, Sianou E, Haitoglou C, et al. Accumulation of carbapenem resistance mechanisms in VIM-2-producing *Pseudomonas aeruginosa* under selective pressure. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2014 Feb;33(2):253–8.
7. van der Zee A, Roorda L, Bosman G, Fluit AC, Hermans M, Smits PH, et al. Multi-centre evaluation of real-time multiplex PCR for detection of carbapenemase genes OXA-48, VIM, IMP, NDM and KPC. *BMC Infectious Diseases*. 2014 Dec;14(1).
8. Ruiz-Garbajosa P, Curiao T, Tato M, Gijon D, Pintado V, Valverde A, Baquero F, Morosini MI, Coque TM, Canton R. Multiclonal dispersal of KPC genes following the emergence of non-ST258 KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* clones in Madrid, Spain. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2013 Nov 1;68(11):2487–92.
9. Satlin MJ, Calfee DP, Chen L, Fauntleroy KA, Wilson SJ, Jenkins SG, Feldman EJ, Roboz GJ, Shore TB, Helfgott DC, Soave R, Kreiswirth BN, Walsh TJ. Emergence of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae as causes of bloodstream infections in patients with hematologic malignancies. *Leukemia & Lymphoma*. 2013 Apr;54(4):799–806.
10. Matsumura Y, Tanaka M, Yamamoto M, Nagao M, Machida K, Ito Y, Takakura S, Ogawa K, Yoshizawa A, Fujimoto Y, Okamoto S, Uemoto S, Ichiyama S. High prevalence of carbapenem resistance among plasmid-mediated AmpC β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* during outbreaks in liver transplantation units. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2015 Jan;45(1):33–40.
11. Rizek C, Fu L, dos Santos LC, Leite G, Ramos J, Rossi F, Guimaraes T, Levin AS, Costa SF. Characterization of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates, carrying multiple genes coding for this antibiotic resistance. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 2014 Dec;13(1).
12. Fehlberg LCC, Xavier DE, Peraro PP, Marra AR, Edmond MB, Gales AC. Beta-Lactam Resistance Mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* Strains Causing Bloodstream Infections: Comparative Results Between Brazilian and American Isolates. *Microbial Drug Resistance*. 2012 Aug;18(4):402–7.
13. Mathlouthi N, Al-Bayssari C, Bakour S, Rolain JM, Chouchani C. Prevalence and emergence of carbapenemases-producing Gram-negative bacteria in Mediterranean basin. *Critical Reviews in Microbiology*. 2017 Jan 2;43(1):43–61.

14. Poirel L, Pitout JD, Nordmann P. Carbapenemases: molecular diversity and clinical consequences. *Future Microbiology*. 2007 Oct;2(5):501–12.
15. Liu Y, Li X-Y, Wan L-G, Jiang W-Y, Li F-Q, Yang J-H. Efflux System Overexpression and Decreased OprD Contribute to the Carbapenem Resistance Among Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Pseudomonas aeruginosa* Isolates from a Chinese University Hospital. *Microbial Drug Resistance*. 2013 Dec;19(6):463–8.
16. Vatcheva-Dobrevska R, Mulet X, Ivanov I, Zamorano L, Dobrev E, Velinov T, Kantardjiev T, Oliver A. Molecular Epidemiology and Multidrug Resistance Mechanisms of *Pseudomonas aeruginosa* Isolates from Bulgarian Hospitals. *Microbial Drug Resistance*. 2013 Oct;19(5):355–61.
17. Hansen F, Johansen HK, Østergaard C, Arpi M, Hansen DS, Littauer P, Holm A, Heltberg O, Schumacher H, Fuursted K, Lykke M-AD, Tønning B, Hammerum AM, Justesen US. Characterization of Carbapenem Nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa* in Denmark: A Nationwide, Prospective Study. *Microbial Drug Resistance*. 2014 Feb;20(1):22–9.
18. Hammami S, Boutiba-Ben Boubaker I, Ghazzi R, Saidani M, Amine S, Ben Redjeb S. Nosocomial outbreak of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing VIM-2 metallo- β -lactamase in a kidney transplantation unit. *Diagnostic Pathology*. 2011;6(1):106.
19. Noteboom Y, Ong DSY, Oostdijk EA, Schultz MJ, de Jonge E, Purmer I, Bergmans D, Fijen JW, Kesecioglu J, Bonten MJM. Antibiotic-Induced Within-Host Resistance Development of Gram-Negative Bacteria in Patients Receiving Selective Decontamination or Standard Care. *Critical Care Medicine*. 2015 Dec;43(12):2582–8.
20. Hagihara M, Crandon JL, Urban CM, Nicolau DP. KPC Presence in *Pseudomonas aeruginosa* Has Minimal Impact on the In Vivo Efficacy of Carbapenem Therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2013 Feb 1;57(2):1086–8.
21. Bertrand X, Dowzicky MJ. Antimicrobial Susceptibility Among Gram-Negative Isolates Collected From Intensive Care Units in North America, Europe, the Asia-Pacific Rim, Latin America, the Middle East, and Africa Between 2004 and 2009 as Part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial. *Clinical Therapeutics*. 2012 Jan;34(1):124–37.
22. Chang Y-Y, Chuang Y-C, Siu LK, Wu T-L, Lin J-C, Lu P-L, et al. Clinical features of patients with carbapenem nonsusceptible *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in intensive care units: A nationwide multicenter study in Taiwan. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2015 Apr;48(2):219–25.
23. Pires D, Zagalo A, Santos C, Cota de Medeiros F, Duarte A, Lito L, Melo Cristino J, Caldeira L. Evolving epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Portugal: 2012 retrospective cohort at a tertiary hospital in Lisbon. *Journal of Hospital Infection*. 2016 Jan;92(1):82–5.
24. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance Atlas of Infectious Diseases [Internet]. 2016. Disponível em: <http://ecdc.europa.eu/en/data-tools/atlas/Pages/atlas.aspx>
25. Albiger B, Glasner C, Struelens MJ, Grundmann H, Monnet DL, the European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) working group. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Eurosurveillance*. 2015 Nov 12;20(45).
26. Ojdana D, Sacha P, Olszańska D, Majewski P, Wieczorek P, Jaworowska J, Sieńko A, Jurczak A, Tryniszewska E. First Report of *Klebsiella pneumoniae*-Carbapenemase-3-Producing *Escherichia coli* ST479 in Poland. *BioMed Research International*. 2015;2015:1–3.

27. Logan LK, Hujer AM, Marshall SH, Domitrovic TN, Rudin SD, Zheng X, Qureshi NK, Hayden MK, Scaggs FA, Karadkhele A, Bonomo RA. Analysis of β -Lactamase Resistance Determinants in Enterobacteriaceae from Chicago Children: a Multicenter Survey. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2016 Jun;60(6):3462–9.
28. O'Connor C, Cormican M, Boo TW, McGrath E, Slevin B, O'Gorman A, Commane M, Mahony S, O'Donovan E, Powell J, Monahan R, Finnegan C, Kiernan MG, Coffey JC, Power L, O'Connell NH, Dunne CP. An Irish outbreak of New Delhi metallo- β -lactamase (NDM)-1 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: increasing but unrecognized prevalence. *Journal of Hospital Infection*. 2016 Dec;94(4):351–7.
29. Baran I, Aksu N. Phenotypic and genotypic characteristics of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in a tertiary-level reference hospital in Turkey. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. 2016 Dec;15(1).
30. Löfmark S, Sjöström K, Mäkitalo B, Edquist P, Tegmark Wisell K, Giske CG. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Sweden 2007–2013: Experiences from seven years of systematic surveillance and mandatory reporting. *Drug Resistance Updates*. 2015 May;20:29–38.
31. Wendel AF, Kolbe-Busch S, Ressina S, Schulze-Röbbecke R, Kindgen-Milles D, Lorenz C, Pfeiffer K, MacKenzie CR. Detection and termination of an extended low-frequency hospital outbreak of GIM-1–producing *Pseudomonas aeruginosa* ST111 in Germany. *American Journal of Infectious Control*. 2015 Jun;43(6):635–9.
32. Gilarranz R, Juan C, Castillo-Vera J, Chamizo FJ, Artilles F, Álamo I, Oliver A. First detection in Europe of the metallo- β -lactamase IMP-15 in clinical strains of *Pseudomonas putida* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clinical Microbiology and Infection*. 2013 Sep;19(9):E424–7.
33. Glupczynski Y, Huang T-D, Bouchahrouf W, Rezende de Castro R, Bauraing C, Gérard M, Verbruggen A-M, Deplano A, Denis O, Bogaerts P. Rapid emergence and spread of OXA-48-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae isolates in Belgian hospitals. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2012 Feb;39(2):168–72.
34. Oteo J, Ortega A, Bartolomé R, Bou G, Conejo C, Fernández-Martínez M, González-López JJ, Martínez-García L, Martínez-Martínez L, Merino M, Miró E, Mora M, Navarro F, Oliver A, Pascual A, Rodríguez-Baño J, Ruiz-Carrascoso G, Ruiz-Garbajosa P, Zamorano L, Bautista V, Pérez-Vázquez M, Campos J. Prospective Multicenter Study of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae from 83 Hospitals in Spain Reveals High In Vitro Susceptibility to Colistin and Meropenem. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2015 Jun;59(6):3406–12.
35. European Centre for Disease Prevention and Control. European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network [Internet]. 2016. Disponível em: <http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/antimicrobial-resistance-and-consumption/antimicrobial-consumption/esac-net-database/Pages/database.aspx>
36. Ong DSY, Jongerden IP, Buiting AG, Leverstein-van Hall MA, Speelberg B, Kesecioglu J, Bonten MJM. Antibiotic exposure and resistance development in *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacter* species in intensive care units. *Critical Care Medicine*. 2011 Nov;39(11):2458–63.
37. McDougall DAJ, Morton AP, Playford EG. Association of ertapenem and antipseudomonal carbapenem usage and carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa* among 12 hospitals in Queensland, Australia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2013 Feb 1;68(2):457–60.
38. Pluss-Suard C, Pannatier A, Kronenberg A, Muhlemann K, Zanetti G. Impact of Antibiotic Use on Carbapenem Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Is There a Role for Antibiotic Diversity? *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2013 Apr 1;57(4):1709–13.

39. Voor in 't holt AF, Severin JA, Lesaffre EMEH, Vos MC. A Systematic Review and Meta-Analyses Show that Carbapenem Use and Medical Devices Are the Leading Risk Factors for Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2014 May 1;58(5):2626–37.
40. Torres-Gonzalez P, Cervera-Hernandez ME, Niembro-Ortega MD, Leal-Vega F, Cruz-Hervet LP, García-García L, Galindo-Fraga A, Martínez-Gamboa A, Bobadilla-del Valle M, Sifuentes-Osornio J, Ponce-de-Leon A, Conly J. Factors Associated to Prevalence and Incidence of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Fecal Carriage: A Cohort Study in a Mexican Tertiary Care Hospital. Conly J, editor. *PLOS ONE*. 2015 Oct 2;10(10):1-13.
41. Marchenay P, Blasco G, Navellou J-C, Leroy J, Cholley P, Talon D, Bertrand X, Gbaguidi-Haore H. Acquisition of carbapenem-resistant Gram-negative bacilli in intensive care unit: Predictors and molecular epidemiology. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2015 Jan;45(1–2):34–40.
42. Ho C-M, Ho M-W, Liu Y-C, Toh H-S, Lee Y-L, Liu Y-M, Huang C-C, Lu P-L, Liu C-E, Chen Y-H, Ko W-C, Tang H-J, Yu K-W, Chen Y-S, Chuang Y-C, Wang J-H, Hsueh P-R. Correlation between carbapenem consumption and resistance to carbapenems among Enterobacteriaceae isolates collected from patients with intra-abdominal infections at five medical centers in Taiwan, 2006–2010. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2012 Jun;40:S24–8.
43. Armand-Lefevre L, Angebault C, Barbier F, Hamelet E, Defrance G, Ruppe E, Bronchard R, Lepeule R, Lucet J-C, El Mniai A, Wolff M, Montravers P, Plesiat P, Andreumont A. Emergence of Imipenem-Resistant Gram-Negative Bacilli in Intestinal Flora of Intensive Care Patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2013 Mar 1;57(3):1488–95.
44. Falagas ME, Tansarli GS, Kapaskelis A, Vardakas KZ. Ertapenem use and antimicrobial resistance to group 2 carbapenems in Gram-negative infections: a systematic review. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 2013 Jan;11(1):69–78.
45. Santos RP, Jacoby T, Machado DP, Lisboa T, Gastal SL, Nagel FM, Kuplich NM, Konkewicz L, Lovatto CG, Pires MR, Goldani LZ. Hand Hygiene, and Not Ertapenem Use, Contributed to Reduction of Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Rates. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2011 Jun;32(06):584–90.
46. Cohen MJ, Block CS, Moses AE, Nir-Paz R. Exposure to ertapenem is possibly associated with *Pseudomonas aeruginosa* antibiotic resistance. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014 Mar;20(3):O188–96.
47. Lesho EP, Clifford RJ, Chukwuma U, Kwak YI, Maneval M, Neumann C, Xie S, Nielsen LE, Julius MD, McGann P, Waterman PE. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and the correlation between carbapenem and fluoroquinolone usage and resistance in the US military health system. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2015 Feb;81(2):119–25.
48. Teo J, Cai Y, Tang S, Lee W, Tan TY, Tan TT, Kwa AL-H, Spellberg B. Risk Factors, Molecular Epidemiology and Outcomes of Ertapenem-Resistant, Carbapenem-Susceptible Enterobacteriaceae: A Case-Case-Control Study. Spellberg B, editor. *PLoS ONE*. 2012 Mar 26;7(3):1-8.
49. Lin K-Y, Lauderdale T-L, Wang J-T, Chang S-C. Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Taiwan: Prevalence, risk factors, and impact on outcome of infections. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2016 Feb;49(1):52–9.
50. Vitkauskienė A, Skrodenienė E, Dambrauskienė A, Bakšytė G, Macas A, Sakalauskas R. Characteristics of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains in patients with ventilator-associated pneumonia in intensive care units. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2011;47(12):652–6.

51. Lewis GJ, Fang X, Gooch M, Cook PP. Decreased Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* with Restriction of Ciprofloxacin in a Large Teaching Hospital's Intensive Care and Intermediate Care Units. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2012 Apr;33(04):368–73.
52. Marchaim D, Perez F, Lee J, Bheemreddy S, Hujer AM, Rudin S, Hayakawa K, Lephart PR, Blunden C, Shango M, Campbell ML, Varkey J, Manickam P, Patel D, Pogue JM, Chopra T, Martin ET, Dhar S, Bonomo RA, Kaye KS. “Swimming in resistance”: Co-colonization with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae and *Acinetobacter baumannii* or *Pseudomonas aeruginosa*. *American Journal of Infection Control*. 2012 Nov;40(9):830–5.
53. Prabaker K, Lin MY, McNally M, Cherabuddi K, Ahmed S, Norris A, Lolans K, Odeh R, Chundi V, Weinstein RA, Hayden MK. Transfer from High-Acuity Long-Term Care Facilities Is Associated with Carriage of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase–Producing Enterobacteriaceae: A Multihospital Study. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2012 Dec;33(12):1193–9.
54. Palacios-Baena ZR, Oteo J, Conejo C, Larrosa MN, Bou G, Fernández-Martínez M, et al. Comprehensive clinical and epidemiological assessment of colonisation and infection due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Spain. *J Infect*. 2016 Feb;72(2):152–60.
55. Giannella M, Trecarichi EM, De Rosa FG, Del Bono V, Bassetti M, Lewis RE, Losito AR, Corcione S, Saffioti C, Bartoletti M, Maiuro G, Cardelino CS, Tedeschi S, Cauda R, Viscoli C, Viale P, Tumbarello M. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection among rectal carriers: a prospective observational multicentre study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2014 Dec;20(12):1357–62.
56. Paño-Pardo JR, López Quintana B, Lázaro Perona F, Ruiz Carrascoso G, Romero-Gómez MP, Loeches Yagüe B, Díaz-Pollán B, Martínez-Virto A, Mingorance J, Rodríguez JG, Arribas JJ, Gómez-Gil R. Community-Onset Bloodstream and Other Infections, Caused by Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae: Epidemiological, Microbiological, and Clinical Features. *Open Forum Infectious Diseases*. 2016 Jul;3(3):1–7.
57. Guh AY, Bulens SN, Mu Y, Jacob JT, Reno J, Scott J, Wilson LE, Vaeth E, Lynfield R, Shaw KM, Vagnone PMS, Bamberg WM, Janelle SJ, Dumyati G, Concannon C, Beldavs Z, Cunningham M, Cassidy PM, Phipps EC, Kenslow N, Travis T, Lonsway D, Rasheed JK, Limbago BM, Kallen AJ. Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in 7 US Communities, 2012–2013. *JAMA*. 2015 Oct 13;314(14):1479.
58. Erdem H, Inan A, Altindis S, Carevic B, Askarian M, Cottle L, et al. Surveillance, control and management of infections in intensive care units in Southern Europe, Turkey and Iran – A prospective multicenter point prevalence study. *Journal of Infection*. 2014 Feb;68(2):131–40.
59. Lowman W, Marais M, Ahmed K, Marcus L. Routine active surveillance for carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from rectal swabs: diagnostic implications of multiplex polymerase chain reaction. *Journal of Hospital Infection*. 2014 Oct;88(2):66–71.
60. Francis RO, Wu F, Della-Latta P, Shi J, Whittier S. Rapid Detection of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase Genes in Enterobacteriaceae Directly From Blood Culture Bottles by Real-Time PCR. *American Journal of Clinical Pathology*. 2012 Apr;137(4):627–32.
61. Huang T-D, Berhin C, Bogaerts P, Glupczynski Y. Comparative Evaluation of Two Chromogenic Tests for Rapid Detection of Carbapenemase in Enterobacteriaceae and in *Pseudomonas aeruginosa* Isolates. *Journal of Clinical Microbiology*. 2014 Aug 1;52(8):3060–3.
62. García-Fernández S, Morosini M-I, Gijón D, Beatobe L, Ruiz-Garbajosa P, Domínguez L, Cantón R, Valverde A, Bourbeau P. Detection of Carbapenemase Production in a Collection of Enterobacteriaceae with Characterized Resistance Mechanisms from Clinical and

- Environmental Origins by Use of Both Carba NP and Blue-Carba Tests. Bourbeau P, editor. *Journal of Clinical Microbiology*. 2016 Feb;54(2):464–6.
63. Tijet N, Boyd D, Patel SN, Mulvey MR, Melano RG. Evaluation of the Carba NP Test for Rapid Detection of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2013 Sep 1;57(9):4578–80.
 64. Lifshitz Z, Adler A, Carmeli Y. Comparative Study of a Novel Biochemical Assay, the Rapidec Carba NP Test, for Detecting Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. Onderdonk AB, editor. *Journal of Clinical Microbiology*. 2016 Feb;54(2):453–6.
 65. Hombach M, von Gunten B, Castelberg C, Bloemberg GV. Evaluation of the Rapidec Carba NP Test for Detection of Carbapenemases in Enterobacteriaceae. Forbes BA, editor. *Journal of Clinical Microbiology*. 2015 Dec;53(12):3828–33.
 66. Bogaerts P, Yunus S, Massart M, Huang T-D, Glupczynski Y. Evaluation of the BYG Carba Test, a New Electrochemical Assay for Rapid Laboratory Detection of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. Bourbeau P, editor. *Journal of Clinical Microbiology*. 2016 Feb;54(2):349–58.
 67. Teethaisong Y, Eumkeb G, Nakouti I, Evans K, Hobbs G. A combined disc method with resazurin agar plate assay for early phenotypic screening of KPC, MBL and OXA-48 carbapenemases among Enterobacteriaceae. *Journal of Applied Microbiology*. 2016 Aug;121(2):408–14.
 68. Aykac K, Tanır Basaranoglu S, Ozsurekci Y, Ceyhan M. Health Care Costs, Length Of Stay And Mortality Of Carbapenem Resistance Gram-Negative Bacteremia. *Value in Health*. 2016 Nov;19(7).
 69. Ciofi degli Atti M, Bernaschi P, Carletti M, Luzzi I, García-Fernández A, Bertaina A, Sisto A, Locatelli F, Raponi M. An outbreak of extremely drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in a tertiary care pediatric hospital in Italy. *BMC Infectious Diseases*. 2014 Dec;14(1).
 70. Villegas MV, Pallares CJ, Escandón-Vargas K, Hernández-Gómez C, Correa A, Álvarez C, Rosso F, Matta L, Luna C, Zurita J, Mejía-Villatoro C, Rodríguez-Noriega E, Seas C, Cortesía M, Guzmán-Suárez A, Guzmán-Blanco M, Selvey LA. Characterization and Clinical Impact of Bloodstream Infection Caused by Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in Seven Latin American Countries. Selvey LA, editor. *PLOS ONE*. 2016 Apr 22;11(4):1-13.
 71. Capone A, Giannella M, Fortini D, Giordano A, Meledandri M, Ballardini M, Venditti M, Bordini E, Capozzi D, Balice MP, Tarasi A, Parisi G, Lappa A, Carattoli A, Petrosillo N. High rate of colistin resistance among patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection accounts for an excess of mortality. *Clinical Microbiology and Infection*. 2013 Jan;19(1):E23–30.
 72. Hussein K, Raz-Pasteur A, Finkelstein R, Neuberger A, Shachor-Meyouhas Y, Oren I, Kassir I. Impact of carbapenem resistance on the outcome of patients' hospital-acquired bacteraemia caused by *Klebsiella pneumoniae*. *Journal of Hospital Infection*. 2013 Apr;83(4):307–13.
 73. Tumbarello M, Trecarichi EM, De Rosa FG, Giannella M, Giacobbe DR, Bassetti M, et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2015 Jul;70(7):2133–43.
 74. Tansarli GS, Karageorgopoulos DE, Kapaskelis A, Falagas ME. Impact of antimicrobial multidrug resistance on inpatient care cost: an evaluation of the evidence. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2013 Mar;11(3):321–31.

75. Littmann J, Viens A. The Ethical Significance of Antimicrobial Resistance. *Public Health Ethics*. 2015 Sep 30;8(3):209–24.
76. Luyt C-E, Aubry A, Lu Q, Micaelo M, Brechot N, Brossier F, Brisson H, Rouby J-J, Trouillet J-L, Combes A, Jarlier V, Chastre J. Imipenem, Meropenem, or Doripenem To Treat Patients with *Pseudomonas aeruginosa* Ventilator-Associated Pneumonia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2014 Mar 1;58(3):1372–80.
77. Ni W, Cai X, Wei C, Di X, Cui J, Wang R, Liu Y. Efficacy of polymyxins in the treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: a systematic review and meta-analysis. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2015 Mar;19(2):170–80.
78. Zusman O, Avni T, Leibovici L, Adler A, Friberg L, Stergiopoulou T, Carmeli Y, Paul M. Systematic Review and Meta-Analysis of In Vitro Synergy of Polymyxins and Carbapenems. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. 2013 Oct 1;57(10):5104–11.
79. Oliveira MS, Assis DB, Freire MP, Boas do Prado GV, Machado AS, Abdala E, Pierrotti LC, Mangini C, Campos L, Caiaffa Filho HH, Levin AS. Treatment of KPC-producing Enterobacteriaceae: suboptimal efficacy of polymyxins. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015 Feb;21(2):179.e1-179.e7.
80. Weterings V, Zhou K, Rossen JW, van Stenis D, Thewessen E, Kluytmans J, Veenemans J. An outbreak of colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in the Netherlands (July to December 2013), with inter-institutional spread. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2015 Aug;34(8):1647–55.
81. Pena I, Picazo JJ, Rodríguez-Avial C, Rodríguez-Avial I. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in a tertiary hospital in Madrid, Spain: high percentage of colistin resistance among VIM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* ST11 isolates. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2014 May;43(5):460–4.
82. Monaco M, Giani T, Raffone M, Arena F, Garcia-Fernandez A, Pollini S, Network EuSCAPE - Italy, Grundmann H, Pantosti A, Rossolini GM. Colistin resistance superimposed to endemic carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: a rapidly evolving problem in Italy, November 2013 to April 2014. *European Communicable Disease Bulletin*. 2014 Oct 23;19(42).
83. Mutters NT, Zimmermann S, Kaase M, Mischnik A. Activity of temocillin, mecillinam, ceftazidime, and ceftazidime/avibactam against carbapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae without carbapenemase production. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2015 Dec;34(12):2429–37.
84. Pogue JM, Neelakanta A, Mynatt RP, Sharma S, Lephart P, Kaye KS. Carbapenem-Resistance in Gram-Negative Bacilli and Intravenous Minocycline: An Antimicrobial Stewardship Approach at the Detroit Medical Center. *Clinical Infectious Diseases*. 2014 Dec 1;59(suppl 6):S388–93.
85. Kernéis S, Valade S, Geri G, Compain F, Lavollay M, Rostane H, Carbonnelle E, Mainardi J-L. Cefoxitin as a carbapenem-sparing antibiotic for infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Infectious Diseases*. 2015 Nov 2;47(11):789–95.
86. Lapuebla A, Abdallah M, Olafisoye O, Cortes C, Urban C, Quale J, Landman D. Activity of Meropenem Combined with RPX7009, a Novel β -Lactamase Inhibitor, against Gram-Negative Clinical Isolates in New York City. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2015 Aug;59(8):4856–60.
87. Tato M, García-Castillo M, Bofarull AM, Cantón R. In vitro activity of ceftolozane/tazobactam against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and Enterobacteriaceae recovered in Spanish medical centres: Results of the CENIT study. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2015 Nov;46(5):502–10.

88. Sader HS, Castanheira M, Flamm RK, Mendes RE, Farrell DJ, Jones RN. Tigecycline activity tested against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae from 18 European nations: results from the SENTRY surveillance program (2010–2013). *Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases*. 2015 Oct;83(2):183–6.
89. Brust K, Evans A, Plemmons R. Tigecycline in treatment of multidrug-resistant Gram-negative bacillus urinary tract infections: a systematic review. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014 Oct 1;69(10):2606–10.
90. Ni W, Han Y, Liu J, Wei C, Zhao J, Cui J, Wang R, Liu Y. Tigecycline Treatment for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar;95(11):e3126.
91. Sutcliffe JA, O'Brien W, Fyfe C, Grossman TH. Antibacterial Activity of Eravacycline (TP-434), a Novel Fluorocycline, against Hospital and Community Pathogens. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2013 Nov 1;57(11):5548–58.
92. Rodríguez-Avil I, Pena I, Picazo JJ, Rodríguez-Avil C, Culebras E. In vitro activity of the next-generation aminoglycoside plazomicin alone and in combination with colistin, meropenem, fosfomycin or tigecycline against carbapenemase-producing Enterobacteriaceae strains. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2015 Dec;46(6):616–21.
93. Poirel L, Kieffer N, Nordmann P. In vitro evaluation of dual carbapenem combinations against carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2016 Jan;71(1):156–61.
94. European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review of the effectiveness of infection control measures to prevent the transmission of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae through cross-border transfer of patients. Estocolmo: ECDC; 2014.
95. Direção-Geral da Saúde. Precauções Básicas do Controlo da Infecção (PBCI) - Norma 029/2012. DGS; 2012.
96. Lin MY, Lolans K, Blom DW, Lyles RD, Weiner S, Poluru KB, Moore N, Hines DW, Weinstein RA, Hayden MK, Centers for Disease Control and Prevention Epicenter Program. The Effectiveness of Routine Daily Chlorhexidine Gluconate Bathing in Reducing Klebsiella pneumoniae Carbapenemase–Producing Enterobacteriaceae Skin Burden among Long-Term Acute Care Hospital Patients. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2014 Apr;35(04):440–2.
97. Willmann M, Bezdan D, Zapata L, Susak H, Vogel W, Schröppel K, Liese J, Weidenmaier C, Autenrieth IB, Ossowski S, Peter S. Analysis of a long-term outbreak of XDR Pseudomonas aeruginosa: a molecular epidemiological study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2015 May;70(5):1322–30.
98. Saidel-Odes L, Polachek H, Peled N, Riesenber K, Schlaeffer F, Trabelsi Y, Eskira S, Yousef B, Smolykov R, Codish S, Borer A. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Selective Digestive Decontamination Using Oral Gentamicin and Oral Polymyxin E for Eradication of Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae Carriage. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2012 Jan;33(01):14–9.
99. Tamimi AH, Carlino S, Gerba CP. Long-term efficacy of a self-disinfecting coating in an intensive care unit. *American Journal of Infection Control*. 2014 Nov;42(11):1178–81.
100. Fernandes PA, Silva MG, Cruz AP, Paiva JA, Nogueira PJ, Farinha CS, Soares AP, Alves MI, Oliveira AL, Mendanha T, Silva C, Rosa MV, Martins J, Serra L. Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos em Números – 2015. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2016.

- 101.Enfield KB, Huq NN, Gosseling MF, Low DJ, Hazen KC, Toney DM, et al. Control of Simultaneous Outbreaks of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae and Extensively Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Infection in an Intensive Care Unit Using Interventions Promoted in the Centers for Disease Control and Prevention 2012 Carbapenemase-Resistant Enterobacteriaceae Toolkit. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2014 Jul;35(07):810–7.
- 102.Poulou A, Voulgari E, Vrioni G, Xidopoulos G, Pliagkos A, Chatzipantazi V, Markou F, Tsakris A. Imported *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing K. pneumoniae Clones in a Greek Hospital: Impact of Infection Control Measures for Restraining Their Dissemination. *Journal of Clinical Microbiology*. 2012 Aug 1;50(8):2618–23.
- 103.Noriega E, Pina E. Relatório da Campanha Nacional de Higiene das Mãos - Resultados de 2012. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2014.
- 104.Direção-Geral da Saúde. Relatório da Auditoria às Precauções Básicas de Controlo de Infecção e Análise Evolutiva da Adesão à Higiene das Mãos - Dados de 2014. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2015.
- 105.Oren I, Sprecher H, Finkelstein R, Hadad S, Neuberger A, Hussein K, et al. Eradication of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae gastrointestinal colonization with nonabsorbable oral antibiotic treatment: A prospective controlled trial. *American Journal of Infection Control*. 2013 Dec;41(12):1167–72.
- 106.Lerner A, Adler A, Abu-Hanna J, Meitus I, Navon-Venezia S, Carmeli Y. Environmental Contamination by Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Journal of Clinical Microbiology*. 2013 Jan;51(1):177–81.
- 107.Gauzit R, Pean Y, Alfandari S, Bru J-P, Bedos J-P, Rabaud C, Robert J. Carbapenem use in French hospitals: A nationwide survey at the patient level. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2015 Dec;46(6):707–12.
- 108.Pilmis B, Delory T, Groh M, Weiss E, Emirian A, Lecuyer H, Lesprit P, Zahar J-R. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBL-PE) infections: are carbapenem alternatives achievable in daily practice? *International Journal of Infectious Diseases*. 2015 Oct;39:62–7.
- 109.Lew KY, Ng TM, Tan M, Tan SH, Lew EL, Ling LM, Ang B, Lye D, Teng CB. Safety and clinical outcomes of carbapenem de-escalation as part of an antimicrobial stewardship programme in an ESBL-endemic setting. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014 Dec 3;
- 110.Marchaim D, Chopra T, Bhargava A, Bogan C, Dhar S, Hayakawa K, Pogue JM, Bheemreddy S, Blunden C, Shango M, Swan J, Lephart PR, Perez F, Bonomo RA, Kaye KS. Recent Exposure to Antimicrobials and Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Role of Antimicrobial Stewardship. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2012 Aug;33(08):817–30.
- 111.Lee GC, Lawson KA, Burgess DS. Clinical Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in Community Hospitals: A Case-Case-Control Study. *Annals of Pharmacotherapy*. 2013 Sep 1;47(9):1115–21.
- 112.Suetens C, Hopkins S, Kolman J, Högberg LD, European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals: 2011-2012. Luxembourg: Publications Office; 2013.
- 113.Moore LSP, Freeman R, Gilchrist MJ, Gharbi M, Brannigan ET, Donaldson H, Livermore DM, Holmes AH. Homogeneity of antimicrobial policy, yet heterogeneity of antimicrobial resistance: antimicrobial non-susceptibility among 108 717 clinical isolates from primary,

secondary and tertiary care patients in London. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014 Dec 1;69(12):3409–22.